

β -hämolysierende Streptokokken im klinischen Untersuchungsmaterial

Serologische Gruppen — Mischinfektionen — Empfindlichkeit
gegen Antibiotika

Jörg Hladny

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549006_0026

Aus dem Max von Pettenkofer-Institut für Hygiene und
Medizinische Mikrobiologie der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. H. Eyer

B-hämolysierende Streptokokken im klinischen Untersuchungsmaterial
Serologische Gruppen - Mischinfektionen - Empfindlichkeit
gegen Antibiotika

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Jörg Hladny
aus München
1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Metz
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. H. Eyer
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 18.5.1978



Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
II. Material und Methoden	5
A. β -hämolysierende Streptokokken	5
1. Herkunft der Erreger	5
2. Nährmedien	5
3. Züchtung und Aufbewahrung	5
4. Bestimmung der serologischen Gruppen	6
5. Bestimmung der biochemischen Eigenschaften	7
6. Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration von Antibiotika	8
7. Resistenzbestimmung im Agardiffusionstest	8
8. Statistik	9
B. Begleitorganismen	9
1. Differenzierung	9
2. Resistenzbestimmung	9
III. Ergebnisse	10
1. Vorkommen der serologischen Gruppen β -hämolysierender Streptokokken	10
1.1. Differenzierung der Streptokokken	10
1.2. Untersuchungsmaterialien	10
1.3. Klinische Diagnosen	12
2. Mischinfektionen mit β -hämolysierenden Streptokokken	14
2.1. Verteilung der serologischen Gruppen auf Einzel- und Mischinfektionen	14
2.2. Kombination serologischer Gruppen mit Begleitkeimen	15
2.3. Untersuchungsmaterialien	17
2.4. Klinische Diagnosen	19
2.5. Anreicherungskulturen beim Erregernachweis	19
2.6. Ampicillinresistente Begleitkeime	21

	<u>Seite</u>
3. Empfindlichkeit der β -hämolyisierenden Streptokokken gegenüber Antibiotika	23
3.1. Reihenverdünnungstest	23
3.1.1. Penicillin G	23
3.1.2. Ampicillin	25
3.1.3. Tetracyclin	28
3.2. Agardiffusionstest	31
IV. Diskussion	32
V. Zusammenfassung	46
VI. Literaturverzeichnis	48

I. Einleitung

=====

B-hämolysierende Streptokokken bilden auf bluthaltigen Agarnährböden kleine Kolonien, in deren unmittelbarer Umgebung durch Hämolysine dieser Streptokokken Erythrozyten und Hämoglobin vollständig aufgelöst sind. α -hämolysierende oder vergrünende Streptokokken hingegen bauen Hämoglobin nur bis zur Vergrünung ab, die Erythrozyten bleiben erhalten (97).

Die B-hämolysierenden Streptokokken werden nach LANCEFIELD (58) in verschiedene serologische Gruppen (A, B, C uws.) eingeteilt, entsprechend dem Polysaccharidantigen in ihrer Zellwand. Streptokokken der serologischen Gruppe A, beim Menschen am häufigsten und auch am gründlichsten untersucht, können im Respirationstrakt, auf der Haut und in Wunden vorkommen und überdies als Folgekrankheiten rheumatisches Fieber und Glomerulonephritis verursachen (37). Andere Gruppen B-hämolysierende Streptokokken wie B, C, F und G wurden ebenfalls, jedoch seltener als die Gruppe A bei Erkrankungen des Menschen isoliert (1, 6, 16, 21, 31, 38, 49, 52, 67, 83, 86, 103). Ihre Bedeutung ist jedoch noch nicht allgemein anerkannt.

Berichte in der Literatur und eigene Befunde im bakteriologischen Labor führten dazu, uns näher mit den B-hämolysierenden Streptokokken im klinischen Untersuchungsmaterial zu befassen. Unsere Aufmerksamkeit richtete sich besonders auf das Vorkommen der serologischen Gruppen, ihr Auftreten in Mischinfektionen und ihre Empfindlichkeit gegen Antibiotika.

a) Vorkommen der serologischen Gruppen

Zahlreiche Mitteilungen über die Häufigkeit β -hämolyzierender Streptokokken der serologischen Gruppen A, B, C, F und G in Sputumproben, Wund- und Rachenabstrichen sind inzwischen erschienen. Übereinstimmung (2, 52, 72) herrscht jedoch nur bei den Sputumproben über einen Anteil der Gruppe A von 15 - 20 % und der übrigen Gruppen B, C, G von 80 - 85 %. Dagegen schwanken bei Wundabstrichen die Angaben über die Gruppe A mit 25 - 30 % (2, 4), 50 % (1, 21) und 80 - 90% (52, 72) erheblich. Bei den Rachenabstrichen wird das Bild noch verwirrender: Bei Kindern gehörten, je nach dem Autor, um 30 % (53, 54), 60 % (67) und 80 - 90 % (28, 43, 77) der Stämme zur Gruppe A, bei Erwachsenen hingegen nur um 30 % (67). Wurde aber bei den Rachenabstrichen nicht nach dem Alter der Patienten differenziert, ergaben sich Werte um 45 % (2, 4, 67, 72) bzw. 70 % (1, 32, 34, 52, 79) für die Gruppe A. Gründe für die abweichenden Zahlen mögen in besonderen örtlichen Verhältnissen zu suchen sein. Einig sind sich aber alle Autoren darüber, daß neben der Gruppe A die übrigen Gruppen B, C, F und G in ihrer Häufigkeit nicht zu unterschätzen sind. Für uns war es deshalb wissenswert, mit welchem Anteil an Stämmen der verschiedenen Gruppen in unserem Einzugsgebiet zu rechnen ist. Die Kenntnis der serologischen Gruppen ist vor allem wegen der möglichen Folgekrankheiten (rheumatisches Fieber und Glomerulonephritis) wichtig, da diese ausschließlich bei Infektionen mit Streptokokken der Gruppe A auftreten können (102).

b) Mischinfektionen

β -hämolyzierende Streptokokken sind bei Erkrankungen des Menschen nach unseren Erfahrungen oft in Mischinfektionen

nachzuweisen. Dieser Befund wird jedoch in der Literatur meist nur kurz bei einzelnen Fällen von Wundinfektionen und Erkrankungen des Respirationstraktes erwähnt (1, 6, 16, 21, 38, 52, 103). Lediglich das gleichzeitige Auftreten von Staphylococcus aureus und β -hämolysierenden Streptokokken wird im Zusammenhang mit der Ätiologie von Impetigo contagiosa (13) und mit einer möglichen Störung der Penicillintherapie durch Penicillinasenbildung (3, 23, 50, 57, 64, 76, 89) ausführlicher dargestellt. Bei der Untersuchung der eingesandten klinischen Materialien bot sich uns nun die Gelegenheit, mehr über die Mischinfektionen mit β -hämolysierenden Streptokokken zu erfahren. Wir überprüften daher das Verhalten der einzelnen serologischen Streptokokkengruppen, das Vorkommen der Mischinfektionen bei den verschiedenen Proben und klinischen Diagnosen und die Häufigkeit von gegen Ampicillin resistenten Begleitkeimen.

c) Empfindlichkeit der β -hämolysierenden Streptokokken gegen Antibiotika

Von Penicillin G, dem bevorzugten Mittel bei Infektionen mit β -hämolysierenden Streptokokken, liegen vor allem Angaben über die Empfindlichkeit von Streptokokken der Gruppen A (19, 38, 40, 65, 66, 89, 93, 101) und B (20, 38, 40, 65), dagegen nur wenige über die Gruppen C bzw. G (38, 40, 65) und F (38, 65) vor. Tetracyclin wurde ebenfalls öfter bei den Gruppen A (11, 12, 19, 30, 42, 47, 56, 65, 66, 73, 80, 81, 92, 101) und B (20, 30, 65, 73, 80, 81, 92) als bei den Gruppen C bzw. G (30, 65, 73, 80, 81, 92) und F (30, 65, 73) geprüft. Über Ampicillin schließlich sind sowohl für die Gruppen A (19, 38, 68) und B (20, 38) als auch für die Gruppen C, F und G (38) nur einzelne Mitteilungen veröffentlicht. Bei unseren frisch aus klinischen Untersuchungsmaterialien isolierten β -hämolysierenden Streptokokken der Gruppen A, B, C, F und G wollten wir daher im Reihenverdünnungstest den

Bereich der minimalen Hemmkonzentrationen von Penicillin G, Ampicillin und Tetracyclin (Hostacyclin) kennenlernen.

Die Wirkung weiterer wichtiger Antibiotika wie Oxacillin, Erythromycin, Oleandomycin, Chloramphenicol, Lincomycin und Cephalothin wurde ebenfalls häufiger an Stämmen der Gruppe A als an denen der anderen Gruppen untersucht (11, 14, 15, 19, 22, 24, 38, 40, 41, 45, 65, 66, 81, 89, 101). Dabei wurde auch über das Auftreten von gegen Erythromycin, Oleandomycin, Lincomycin und Chloramphenicol resistenten Stämmen berichtet (11, 14, 15, 22, 45, 51, 60, 74, 85, 101). Für alle genannten Antibiotika bestimmten wir zusätzlich die Empfindlichkeit der Gruppen A, B, C, F und G qualitativ ("empfindlich" bzw. "resistent") im Agardiffusionstest.

Unsere Untersuchungen wurden an den alltäglichen Einsendungen an das bakteriologische Labor des Max von Pettenkofer-Instituts vorgenommen. Es war uns daher nicht bekannt, wie sorgfältig die üblichen Richtlinien für die Materialgewinnung (29, 37, 97) beachtet wurden, wie:

- a) keine Vorbehandlung der Patienten mit antibakteriell wirksamen Substanzen;
- b) Probenentnahme vom Ort der Infektion, z.B. Eiter aus dem Herd und nicht aus seiner Fistel; Rachenabstriche unter Einschluß beider Tonsillen ohne Berührung von Zunge und Wangen;
- c) rascher Transport der Proben zur Untersuchungsstelle, um sekundäre Veränderungen wie Absterben oder auch Vermehrung von Keimen weitgehend auszuschließen;
- d) genaue Angaben über die Herkunft der Proben und über die Verdachtsdiagnose.

Bei Berücksichtigung all dieser Schwierigkeiten erschien es uns aber trotzdem aufschlußreich, die Untersuchungen auch ohne Kenntnis der klinischen Vorgeschichte der Materialien durchzuführen.

II. Material und Methoden

A. β -hämolyysierende Streptokokken

1. Herkunft der Erreger

Die β -hämolyysierenden Streptokokken wurden aus klinischen Untersuchungsmaterialien isoliert, die von November 1972 bis Oktober 1973 aus dem südbayerischen Raum an das Max v. Pettenkofer-Institut eingesandt wurden.

2. Nährmedien

Zur Züchtung wurden folgende Nährmedien verwendet:

2.1. Hefe-Glucose-Nährbouillon

10 g Casein-Pepton (Merck), 5 g Hefeextrakt (Oxoid), 5 g Glucose, 5 g Kochsalz; 1 l Aqua dest.; pH 7,4 - 7,6.

2.2. Blutplatten

Nach dem Sterilisieren des Grundmediums ((25 g Pepton, tryptisch verdaut (Merck), 2 g K_2HPO_4 , 3 g Kochsalz, 14 g Agar (Difco); 1 l Aqua dest.; pH 7,4)) wurde steriles, defibrinisiertes Hammelblut (65 ml/l) zugegeben.

3. Züchtung und Aufbewahrung

Die Streptokokken wurden bei 37°C im CO_2 -Topf gezüchtet. In der Regel erfolgte innerhalb 24 Stunden reichliches Wachstum. Lediglich bei Stämmen der serologischen Gruppe F und z.T. auch der Gruppe C waren 48 - 72 Stunden Bebrütung notwendig.

Stammkulturen wurden auf Blutplatten im Kühlschrank aufbewahrt und alle 1 - 2 Monate überimpft.

4. Bestimmung der serologischen Gruppen

4.1. Antiseren

Es wurden nur Seren der Fa. Burroughs Wellcome and Co., London, England, verwendet.

4.2. Herstellung von Antigenextrakten (78)

- a) Züchtung des Stammes in 40 ml Hefe-Glucose-Nährbouillon
- b) Abzentrifugieren der Zellen, Waschen und abschließendes Suspendieren in 0,5 ml physiol. NaCl-Lösung
- c) Neutralisation der Suspension mit n/10 Natronlauge nach Zugabe von 1 Tropfen Phenolrotlösung
- d) Autoklavieren der Suspension ($121^{\circ}\text{C}/20 \text{ Min.}$)
- e) Abzentrifugieren der Zellen und Verwendung des klaren (!) Überstandes als Antigenextrakt.

4.3. Mikrokapillarpräzipitation (59)

- a) Sterile Kapillarröhrchen (ca. 2 cm lang, ca. 1 mm Innendurchmesser) in das Serum eintauchen, eine Säule von ca. 0,5 cm Länge aufsteigen lassen und die Röhrchen (mit dem Serum nach unten) in Plastilin stecken
- b) Kapillarpipette mit dem Antigenextrakt in das Röhrchen von oben bis zur Berührung mit dem Serum einführen und dieses unter Zurückziehen der Pipette vorsichtig (ohne Luftblasen!) mit etwa der gleichen Menge Extrakt über-schichten
- c) Reaktion innerhalb 15 Minuten gegen dunklen Hintergrund ablesen; im positiven Fall ist an der Phasengrenze ein scharf begrenzter weißer Ring (Antigen-Antikörper-Präzipitat) zu sehen.

5. Bestimmung der biochemischen Eigenschaften

Zur Differenzierung der isolierten Streptokokken genügte meist die serologische Gruppierung. Lediglich in den unten aufgeführten Fällen wurden zusätzlich biochemische Tests herangezogen.

Nutrient-Broth No. 2, Oxoid, (Fleischextrakt 10 g, Pepton 10 g, Kochsalz 5 g; 1 l Aqua dest.; pH 7,5) als Grundmedium wurde mit Bromkresolpurpur (30 mg/l) und dem jeweils zu untersuchenden Substrat (Saccharose, Trehalose, Mannit, Sorbit; je 10 g/l) versetzt und im Dampftopf fraktioniert sterilisiert. Nach Beimpfung wurde 1 Woche bebrütet und danach das Ergebnis ($^{+}$ Säurebildung) abgelesen.

Zur Unterscheidung der β -hämolyisierenden Arten innerhalb der Gruppe C (27) wurde der Abbau von Trehalose und Sorbit überprüft (siehe Tabelle 1).

Tab. 1: Unterscheidung der β -hämol. Streptokokken der Gruppe C

Art	Abbau von	
	Trehalose	Sorbit
Str. equisimilis	+	-
Str. zooepidemicus	-	+
Str. equi	-	-

Streptokokken der Gruppe D wurden neben der serologischen Bestimmung noch durch ihr Wachstum bei 45°C und in Hefe-Glucose-Bouillon mit 6,5 g% Kochsalz von den übrigen Gruppen abgegrenzt. Weiterhin wurden die β -hämolyisierenden Arten innerhalb der Gruppe D (99) durch ihr Verhalten gegenüber Mannit, Sorbit und Saccharose unterschieden (siehe Tabelle 2).

Tab. 2: Unterscheidung der β -hämol.Streptokokken der Gruppe D

Art	Abbau von		
	Sorbit	Mannit	Saccharose
Str.faecalis var. zymogenes	+	+	+
Str. durans	-	-	-

6. Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen von Antibiotika

Die minimale Antibiotikakonzentration mit bakteriostatischem Effekt (= minimale Hemmkonzentration = MHK) wurde im Reihenverdünnungstest ermittelt. Penicillin G bzw. Ampicillin⁺) wurden in 0,005 M Phosphatpuffer pH 6,5, Tetracyclin (Hostacyclin⁺) in dest. Wasser gelöst, sterilfiltriert und in erforderlicher Menge (< 0,15 ml) in ein Röhrchen mit 8 ml Hefe-Glucose-Bouillon pipettiert. Nach Mischung wurden 4 ml entnommen und in ein zweites Röhrchen mit 4 ml Nährbouillon überführt. Dieser Vorgang wurde bis zur gewünschten Verdünnung wiederholt. Aus dem letzten Röhrchen wurden 4 ml verworfen. Als Kontrolle diente ein Röhrchen mit Bouillon ohne Antibiotikazusatz. Mit 0,01 ml einer 18 Stunden alten Kultur wurde beimpft und nach 24 Stunden Bebrütung visuell das Röhrchen mit der niedrigsten Antibiotikakonzentration festgestellt, bei dem keine Trübung und damit kein Wachstum eingetreten war.

7. Resistenzbestimmung im Agardiffusionstest

2-3 Ösen einer 18 Stunden alten Kultur wurden auf einer Blutplatte mit Hilfe eines Drigalski-Glasspatels ausgestrichen. Auf die beimpften Agarplatten wurden Papiersterne, deren Zacken mit bestimmten Mengen verschiedener Antibiotika getränkt

⁺) Für die Überlassung der Präparate danken wir der Fa.Hoechst

waren, aufgelegt und die Hemmung des Bakterienwachstums nach 24 Stunden Bebrütung abgelesen. Bei Hemmhöfen von mehr als 16 - 18 mm Durchmesser wurde der jeweilige Streptokokkenstamm als empfindlich, bei kleinerem Durchmesser oder fehlender Hemmung als resistent eingestuft (29).

8. Statistik

Zur Prüfung auf Verschiedenheit zweier beobachteter prozentualer Häufigkeiten wurde der Chi-Quadrat-Test herangezogen (9).

B. Begleitorganismen

1. Differenzierung

Die Differenzierung der neben den β -hämolysierenden Streptokokken in Mischkulturen vorkommenden Begleitorganismen wurde vom bakteriologischen Routinelabor durchgeführt. Einzelheiten sind den Arbeiten von COWAN u. STEEL (10) und EDWARDS u. EWING (18) zu entnehmen.

Candida albicans und vergrünende Streptokokken wurden bei eitrigen Prozessen stets berücksichtigt. Wenn diese Keime hingegen in Sputumproben und Abstrichen von Rachen, Nase, Ohr und Vagina nur in geringer Zahl vorlagen, wurden sie zur physiologischen Flora gerechnet.

2. Resistenzbestimmung

Die Resistenzbestimmung erfolgte im Agardiffusionstest durch Auflegen von Blättchen mit 8 μ g Ampicillin.

III. Ergebnisse

=====

1. Vorkommen der serologischen Gruppen β -hämolyzierender Streptokokken

1.1. Differenzierung der Streptokokken

156 Stämme β -hämolyzierender Streptokokken konnten auf Grund ihrer biochemischen und serologischen Merkmale folgenden Arten und serologischen Gruppen zugeordnet werden:

Gruppe A, Str. pyogenes	100 Stämme (64,1 %)
Gruppe B, Str. agalactiae	5 Stämme (3,2 %)
Gruppe C, Str. equisimilis	18 Stämme (11,5 %)
Gruppe D, Str. durans	1 Stamm (0,6 %)
Gruppe F, Str. species	10 Stämme (6,4 %)
Gruppe G, Str. species	22 Stämme (14,1 %)

Außer 100 Stämmen (ca. 2/3 aller Stämme) der Gruppe A fanden sich noch insgesamt 56 Stämme (ca. 1/3) der übrigen serologischen Gruppen B, C, D, F und G. Davon waren die Gruppen C und G mit zusammen einem Viertel aller Stämme am häufigsten vertreten.

1.2. Untersuchungsmaterialien

Tabelle 3 stellt die Verteilung der einzelnen serologischen Gruppen bei den verschiedenen Untersuchungsmaterialien (in 147 Fällen bekannt) dar.

Unter den Einsendungen waren Sputumproben (15 % d.Eins.), Eiterproben (25 %) und Abstriche von Rachen (45 %) und Ohren (7 %) am häufigsten. Materialien von den übrigen Organen (s. Tab. 3) waren viel seltener.

Tab. 5: Herkunft des Materials und Verteilung der serol. Gruppen β -hämol. Streptokokken

serol. Gruppe	Zahl d. Stämme	Herkunft des Materials									
		Rachen	Sputum	Ohr	Eiter	Auge	Nase	Vagina	Urethra	Peritoneum	Pleura
A	92	45	5	5	31	1	3	-	-	1	1
B	5	3	1	-	1	-	-	-	-	-	-
C	18	7	5	2	1	-	-	1	1	-	1
D	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
F	10	2	6	1	-	-	-	1	-	-	-
G	21	10	5	2	4	-	-	-	-	-	-
A-G	147	67	22	10	37	1	4	2	1	1	2
B-G	55	22	17	5	6	-	1	2	1	-	1

Aus Eiterproben wurden vorwiegend Stämme der Gruppe A (84 %) neben einigen der Gruppen B, C und G isoliert. Bei Rachenabstrichen gehörten noch 67 % der Stämme zur Gruppe A, während in Sputumproben die Gruppen B, C, F und G mit insgesamt 77 % deutlich überwogen.

Der Unterschied in der Verteilung der serologischen Gruppen zwischen Eiterproben und Rachenabstrichen einerseits und Sputumproben andererseits war zu mehr als 99 % signifikant (Chi-Quadrat > 11). Zwischen Eiterproben und Rachenabstrichen ergab sich dagegen kein gesicherter Unterschied (Chi-Quadrat < 2,8). Bei den übrigen Materialien waren

die Fallzahlen für eine statistische Untersuchung zu klein.

Differenzierte man bei den Rachenabstrichen zusätzlich nach dem Alter der Patienten, so fanden sich bei Kindern (2-15 Jahre) 37 Stämme der Gruppe A (88 %) und nur 5 der übrigen Gruppen (C:2; F:1; G:2), bei den Erwachsenen hingegen nur 7 Stämme (30 %) der Gruppe A, aber 17 der anderen Gruppen (B:3; C:5; F:1; G:8). Der Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen im Auftreten der Gruppe A ist zu mehr als 99 % signifikant (Chi-Quadrat > 21).

Bemerkenswert ist noch, daß die Gruppe A und - trotz der geringeren Zahl der Stämme - auch die Gruppe C bei fast allen Probenarten zu finden waren.

1.3. Klinische Diagnosen

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der einzelnen serologischen Gruppen bei den klinischen Diagnosen (in 138 Fällen bekannt).

Gruppe A trat beim Scharlach (nur bei Kindern) allein auf, herrschte bei eitrigen Prozessen verschiedener Art deutlich vor (> 80 % der Stämme) und überwog auch noch im HNO-Bereich (< 60 %). Im Lungenbereich stellten dagegen die Gruppen B, C, F und G mit insgesamt etwa 70 % der Isolate die Mehrzahl der Stämme.

Der Unterschied zwischen eitrigen Prozessen einerseits und HNO- bzw. Lungenbereich andererseits ist zu mehr als 95 % statistisch auffällig (Chi-Quadrat > 4,7) bzw. zu mehr als 99 % signifikant (Chi-Quadrat > 13). Zwischen HNO- und Lungenbereich ergab sich vermutlich wegen der geringeren Fallzahlen kein gesicherter Unterschied.

Tab. 4: Serol. Gruppen β -hämol. Streptokokken und klinische Diagnosen

Serol. Gruppe			
A	25	Scharlach	
B	-	Angina	
C	-	Pharyngitis	
D	-	Peritonsill. Abszeß	
E	-	Sinusitis	
F	-	Rhinitis	
G	-	Otitiden	
H	-	Stomatitis	
I	-	Tumore der oberen Atemwege	
J	-	Bronchitis	
K	-	Lungenemphysem	
L	-	Pleuraempyem	
M	-	Trachea (Intubation)	
N	-	Tumoren der unteren Atemwege	
O	-	Peritonitis	
P	-	Infiz. Wunde	
Q	-	Phlegmone	
R	-	Osteomyelitis	
S	-	Niereninsuffizienz	
T	-	Arthritis rheumatica	
U	-	Fieber	

2. Mischinfektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken

2.1. Verteilung der serologischen Gruppen auf Einzel- und Mischinfektionen

In 77 von 147 untersuchten Fällen (= 52 %) wurden die β -hämolisierenden Streptokokken nicht allein, sondern zusammen mit weiteren Mikroorganismen in Mischkulturen vorgefunden (Tabelle 5).

Tab. 5: Verteilung der serol. Gruppen auf Einzel- und Mischinfektionen bei den wichtigsten Untersuchungsmaterialien

Material	Art der Infektion	serol. Gruppen						
		A	B	C	D	F	G	B - G
Sputum	Einzel	-	-	1	-	1	2	4
	Misch	5	1	4	-	5	3	13
Rachenabstrich	Einzel	23	2	4	-	1	6	13
	Misch	22	1	3	-	1	4	9
Ohrabstrich	Einzel	2	-	-	-	1	1	2
	Misch	3	-	2	-	-	1	3
Eiter	Einzel	20	-	1	-	-	1	2
	Misch	11	1	-	-	-	3	4
Sonstiges	Einzel	1	-	2	-	1	-	3
	Misch	5	-	1	1	-	-	2
Gesamt	Einzel	46	2	8	-	4	10	24
	Misch	46	3	10	1	6	11	31

Vergleicht man bei Eiterproben bzw. Rachenabstrichen (≥ 40 Fälle) die Art der Infektion der Streptokokken der Gruppe A mit derjenigen der zusammengefaßten Gruppen B, C, D, F und G, so ergibt sich im Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied im Vorkommen als Einzel- und Mischinfektion (Chi-Quadrat

(1,0). Auch wenn man die Gruppe A jeweils den einzelnen Gruppen B, C, F und G unter Berücksichtigung der Stämme aller Materialien gegenüberstellt, ist kein signifikanter Unterschied in der Infektionsform zu finden (Chi-Quadrat <1).

Tab. 6: Verteilung der serol. Gruppen auf Einzelinfektionen bei den klinischen Diagnosen

serol. Gruppe	Einzelinfektionen bei										
	Scharlach	Angina	Pharyngitis	Peritons.Abszess	Stomatitis	Otitiden	Bronchitis	Pleuraempyem	Trachea (Intub.)	inf..Wunde	Phlegmone
A	7	7	5	1	-	2	1	1	-	17	2
B	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-
C	-	1	-	1	-	-	-	-	-	1	-
F	-	1	-	-	-	1	1	-	-	-	-
G	-	2	1	-	1	1	1	-	-	1	-
B-G	-	4	2	1	1	2	2	-	1	2	-

Tabelle 6 stellt zusätzlich die Verteilung der serologischen Gruppen auf die Einzelinfektionen bei den klinischen Diagnosen dar (in 58 Fällen bekannt). Die Gruppen B, C, F und G sind danach insgesamt, wenn auch seltener als die Gruppe A, bei fast allen erwähnten Erkrankungen anzutreffen.

2.2. Kombination serologischer Gruppen mit Begleitkeimen

Neben den β -hämolisierenden Streptokokken wurden in den eingesandten Materialien als Begleitkeime (z.T. mehrere zugleich!) am häufigsten Staphylococcus aureus und verschiedene Entero-

bakterien, gefolgt von *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, vergrünende Streptokokken, Enterokokken, *Candida albicans* und *Diplococcus pneumoniae* nachgewiesen. (*C. albicans* und vergrünende Streptokokken wurden nur bei eitrigen Prozessen berücksichtigt. Bei Sputumproben und Abstrichen von Rachen, Ohren, Nase und Vagina wurden diese Keime zur physiologischen Flora gerechnet und nicht aufgeführt).

Tabelle 7 zeigt die einzelnen serologischen Gruppen zusammen mit den zusätzlich isolierten Mikroorganismen. Es fällt auf, daß bei Mischinfektionen die Gruppe A (72 % der Stämme) häufiger mit *St. aureus* kombiniert vorkam als die übrigen Gruppen B, C, F und G zusammen (42 %). Für die unterschiedliche Verteilung auf die serologischen Gruppen sprach im Chi-Quadrat-Test bei *St. aureus* eine Wahrscheinlichkeit von mehr als 98 % ($\chi^2 > 5,41$). Bei den übrigen Mikroorganismen ergaben sich dagegen keine Unterschiede hinsichtlich des gleichzeitigen Vorkommens mit Streptokokken verschiedener serologischer Gruppen.

Tab. 7: Kombination serol. Gruppen mit Begleitkeimen

serol. Gruppe	Zahl d. Stämme	+) Mischinfektion mit											
		<i>St. aureus</i>	vergrün. Strept. ++)	Enterokokken	<i>D. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella</i> sp.	<i>E. coli</i>	<i>Proteus</i> sp.	<i>Citrobact.</i> sp.	<i>Serratia</i> sp.	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>C. albicans</i> ++)
A	46	33	6	2	-	7	4	2	2	-	6	2	-
B	3	3	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	1
C	10	4	-	1	-	2	3	4	1	-	2	4	-
D	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
F	6	2	-	-	1	3	-	-	-	-	-	3	-
G	11	5	-	-	1	-	3	2	-	1	-	2	1
A-G	77	46	6	3	2	13	11	8	4	1	8	11	2
B-G	31	13	-	1	2	6	7	6	2	1	2	9	2

Zeichenerklärung:

- +) Neben B-hämol. Streptokokken z.T. zwei und mehr Begleitkeime
 ++) Nur Isolate aus eitrigen Prozessen angegeben

2.3. Untersuchungsmaterialien

Mischinfektionen traten bei Rachenabstrichen, Eiter- und Sputumproben unterschiedlich auf (Tabelle 8). Bei Sputumproben waren 82 % aller Fälle, bei Rachenabstrichen 46 % und bei Eiterproben 40 % der Einsendungen mischinfiziert (Unterschied zwischen Sputumproben und Rachenabstrichen bzw. Eiterproben zu mehr als 99 % signifikant, da Chi-Quadrat > 7). Bei den übrigen, selteneren Materialien kamen fast nur Mischinfektionen vor.

Besonders oft waren bei Rachenabstrichen *St.aureus* (36 % aller Fälle), in Sputumproben *H. influenzae* (50 %), *Klebsiella sp.* und *St.aureus* (je 27 %) und in Eiterproben *St.aureus* (19 %) nachzuweisen. Bei Ohr- und Nasenabstrichen konnte neben *St.aureus* und Enterobakterien auch *Ps.aeruginosa* isoliert werden.

Ungefähr ein Drittel der mischinfizierten Untersuchungsmaterialien, darunter Sputumproben (60 %), Eiterproben (40%) und Rachenabstriche (10 %), zeigten neben den β -hämolyisierenden Streptokokken zwei und mehr Begleitkeime.

Tab. 8: Mischinfektionen und die Herkunft der Untersuchungsmaterialien

Herkunft des Materials	+)Mischinfektionen mit												Mischinfektionen	Einzel-u.Mischinf.
	St.aureus	vergrün.Streptok.++)	Enterokokken	D.pneumoniae	Klebsiella sp.	E.coli	Proteus sp.	Citrobacter. sp.	Serratia sp.	Ps.aeruginosa	H.influenzae	C.albicans ++)		
Rachen	24	-	-	1	5	4	1	2	-	1	-	-	31	67
Sputum	6	-	-	1	6	1	3	1	1	-	11	-	18	22
Ohr	5	-	-	-	-	-	3	-	-	3	-	-	6	10
Eiter	7	5	2	-	2	3	1	-	-	2	-	2	15	37
Auge	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Nase	2	-	-	-	-	1	-	-	-	2	-	-	4	4
Vagina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Urethra	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Peritoneum	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	1
Pleura	1	-	1	-	-	1	-	1	-	-	-	-	1	2
gesamt	46	6	3	2	13	11	8	4	1	8	11	2	77	147

Zeichenerklärung:

- +) Neben β -hämolys.Streptokokken z.T. zwei und mehr Begleitkeime
 ++) Nur Isolate aus eitrigen Prozessen angegeben

2.4. Klinische Diagnosen

Tabelle 9 unterrichtet über das Vorkommen von Mischinfektionen bei den verschiedenen klinischen Diagnosen.

Scharlach und Erkrankungen im Lungenbereich wiesen bei jeweils über 70 % der Fälle, eitrige Prozesse verschiedener Art und Erkrankungen im HNO-Bereich dagegen nur bei 40 % der Proben solche Mischinfektionen auf. Der Unterschied zwischen Scharlach und den eitrigen Prozessen bzw. Erkrankungen im HNO-Bereich ist dabei statistisch auffällig (Chi-Quadrat $> 3,84$). Zwischen Erkrankungen im Lungenbereich (kleinere Fallzahl!) und Erkrankungen im HNO-Bereich bzw. eitrigen Prozessen ergab sich dagegen kein gesicherter Unterschied (Chi-Quadrat $< 3,84$).

St.aureus wurde bei 60 % aller Scharlachfälle isoliert und ist überdies wie die Enterobakterien bei fast allen übrigen Erkrankungen anzutreffen. H.influenzae wurde dagegen nur bei Lungenerkrankungen gefunden.

2.5. Anreicherungskulturen beim Erregernachweis

β -hämolysierende Streptokokken wurden sowohl bei Einzelinfektionen (90 % dieser Einsend.) als auch bei Mischinfektionen (85 %) in der Mehrzahl der Fälle ohne Anreicherungskultur isoliert (Tab. 10, S.21).

Bei etwa zwei Drittel der mischinfizierten Einsendungen waren sowohl die Streptokokken als auch die Begleitflora ohne Anreicherung nachzuweisen. Auf das restliche Drittel entfielen Proben (18 % der Mischinfektionen), bei denen die Begleitflora nur in der Anreicherungskultur, die Streptokokken dagegen unmittelbar gefunden wurden (u.a. $1/3$ der mischinf.Rachenabstriche) und schließlich Proben (13 % der Mischinfektionen) mit umgekehrtem Verhalten bei der Erregerisolierung (besonders Ohrabstriche).

Tab. 9: Mischinfektionen und klinische Diagnosen

Klinische Diagnose	Mischinfektionen mit										Mischinfektionen	Einzel-u.Mischinf.
	St.aureus	vergrün.Streptok.	D.pneumoniae	Klebsiella sp.	E.coli	Proteus sp.	Citrobacter.sp.	Ps.aeruginosa	H.influenzae	C.albicans		
Scharlach	15	-	-	3	1	-	2	1	-	-	18	25
Angina	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	12
Pharyngitis	3	-	1	-	-	-	-	-	-	-	3	10
Peritons.Absz.	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	3
Sinusitis	1	-	-	-	-	-	-	3	-	-	2	2
Rhinitis	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	2	2
Otitiden	4	-	-	-	-	3	-	3	-	-	5	9
Tumoren der oberen Atemwege	1	-	-	-	1	1	-	-	-	-	2	3
Bronchitis+)	2	-	1	-	-	-	-	-	5	-	6	9
Lungenemphysem	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	1	1
Pleuraempyem++)	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-	1	2
Trachea(Intub.)	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	1	2
Tumoren der unteren Atemw.	2	-	-	3	-	-	1	-	-	-	3	3
Peritonitis	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	1	1
Infiz.Wunde ++)	6	3	-	2	3	1	-	2	-	2	12	31
Phlegmone	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2	4
Osteomyelitis	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1

Zeichenerklärung:

+) zusätzlich 1 x Serratia sp.

++) zusätzlich 1 x Enterokokken

Tab. 10: Anreicherungskulturen beim Erregernachweis

Keime/ Infektionsart		Erregernachweis ohne mit Anreicherung	
Einzelinfektionen mit Streptokokken		63	7
Mischinfekt.	Streptokokken und Begleitflora gleich- zeitig	53	2
	Streptokokken zuerst	14	-
	Begleitflora zuerst	10	-

Zwischen der Gruppe A (8 x Anreich.) und den übrigen Streptokokkengruppen (11 x Anreich.) ergab sich kein Unterschied hinsichtlich ihres Nachweises mit Anreicherungskulturen (χ^2 -Quadrat $\leq 3,3$). Bei den Einsendungen aus der Umgebung Münchens (36 Fälle, Postversand) waren mit ungefähr 10 % der Fälle gleich selten Anreicherungskulturen zur Isolierung der Streptokokken erforderlich wie bei den Proben aus München (113 Fälle, sofortige Verarbeitung) mit etwa 13 %.

2.6. Ampicillinresistente Begleitkeime

Alle isolierten Stämme der Enterokokken, vergrünenden Streptokokken, von *Diplococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* waren empfindlich gegenüber Ampicillin. Das Verhalten der übrigen Begleitkeime ist aus Tabelle 11 ersichtlich.

Tab. 11: Resistenz von Begleitkeimen gegenüber Ampicillin

Mikroorganismus	gegen Ampicillin		Gesamtzahl der Stämme
	resistent	empfindlich	
St.aureus	8	40	48
Klebsiella sp.	13	-	13
E. coli	8	3	11
Proteus sp.	6	2	8
Citrobacter.sp.	1	3	4
Serratia sp.	1	-	1
Ps.aeruginosa	8	-	8

Wie bekannt, waren sämtliche Stämme von Ps. aeruginosa und Klebsiella sp. gegenüber Ampicillin resistent. Von den übrigen isolierten Enterobakterien erwiesen sich etwa zwei Drittel der Stämme und von den pathogenen Staphylokokken nur 17 % als unempfindlich.

Die resistenten Keime traten bei 21 % aller Untersuchungsmaterialien (= 40 % der mischinf.Materialien) auf. Davon zeigten Sputumproben mit 41 % aller Fälle einen besonders hohen Anteil resistenter Erreger, gefolgt von Rachenabstrichen und Eiterproben mit jeweils etwa 15 % (Unterschied statistisch auffällig, da Chi-Quadrat $>4,3$).

In Sputumproben herrschte Klebsiella sp., in Ohrabstrichen Ps.aeruginosa und in Rachenabstrichen St.aureus sowie Klebsiella sp. vor. In Eiterproben waren fast alle in Tabelle 11 erwähnten Mikroorganismen gleich stark vertreten.

Bei Scharlacherkrankungen waren in 28 % aller Rachenabstriche (= 39 % der Mischinfektionen) resistente Keime wie St.aureus, Klebsiella sp. und Ps.aeruginosa zu finden.

3. Empfindlichkeit der β -hämolyisierenden Streptokokken gegenüber Antibiotika

Bei 155 Stämmen β -hämolyisierender Streptokokken der serologischen Gruppen A, B, C, D, F und G wurden im Reihenverdünnungstest die minimalen Hemmkonzentrationen (= MHK) von Penicillin G, Ampicillin und Tetracyclin bestimmt. Bei weiteren Antibiotika wurde die Empfindlichkeit der Streptokokken im Agardiffusionstest durch Auflegen von Papiersternen, deren Zacken mit bestimmten Mengen der einzelnen Antibiotika getränkt waren, ermittelt.

3.1. Reihenverdünnungstest

3.1.1. Penicillin G

Die minimalen Hemmkonzentrationen von Penicillin G gibt Tabelle 12 wieder.

Tab. 12: Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von Penicillin G bei β -hämol. Streptokokken verschiedener serol. Gruppen

serol. Gruppe	Zahl der Stämme	Penicillin G MHK ($\mu\text{g/ml}$)					
		0,128	0,064	0,032	0,016	0,008	0,004
A	100	-	-	-	41	43	16
B	5	-	5	-	-	-	-
C	17	-	1	7	5	3	1
D+)	1	-	-	-	-	-	-
F	10	1	8	1	-	-	-
G	22	-	1	1	13	6	1
A-G	155	1	15	9	59	52	18
B-G	55	1	15	9	18	9	2

+) MHK, Gruppe D: 2,048 $\mu\text{g/ml}$

Die Hemmwerte von Penicillin G lagen im allgemeinen zwischen 0,004 und 0,128 $\mu\text{g/ml}$. Lediglich bei einem Stamm der Gruppe D ergaben sich 2,048 $\mu\text{g/ml}$. Die niedrigste Konzentration mit 0,004 $\mu\text{g/ml}$ trat bei den Gruppen A, C und G, die höchste mit 0,128 $\mu\text{g/ml}$ (abgesehen von der Gruppe D) bei der Gruppe F auf.

Von allen untersuchten Gruppen war die Gruppe A am empfindlichsten ($\text{MHK} \leq 0,016 \mu\text{g/ml}$) und verhielt sich auch einheitlicher als die Gruppen C und G. Diese zeigten in einem Bereich von 0,004-0,064 $\mu\text{g/ml}$ eine größere Streuung und höhere Werte als die Gruppe A, waren aber noch empfindlicher als die Gruppen B und F. Hier waren bei 14 von insgesamt 15 Stämmen 0,064-0,128 $\mu\text{g/ml}$ notwendig.

Der Unterschied zwischen der Gruppe A und den Gruppen C und G ($\text{MHK} \leq 0,016 \mu\text{g/ml}$) bzw. zwischen den Gruppen C und G und B und F ($\text{MHK} \leq 0,032 \mu\text{g/ml}$) in der Empfindlichkeit gegen Penicillin G war zu mehr als 99 % signifikant ($\text{Chi-Quadrat} > 24$ bzw. > 36).

Abbildung 1 stellt noch einmal die Empfindlichkeit der Gruppe A für Penicillin G derjenigen der anderen Gruppen C und G und B und F gegenüber. Durch eine Penicillinkonzentration von 0,016 $\mu\text{g/ml}$ wurden alle Stämme der Gruppe A, jedoch nur 75 % derjenigen der Gruppen C und G und kein Stamm der Gruppen B und F gehemmt.

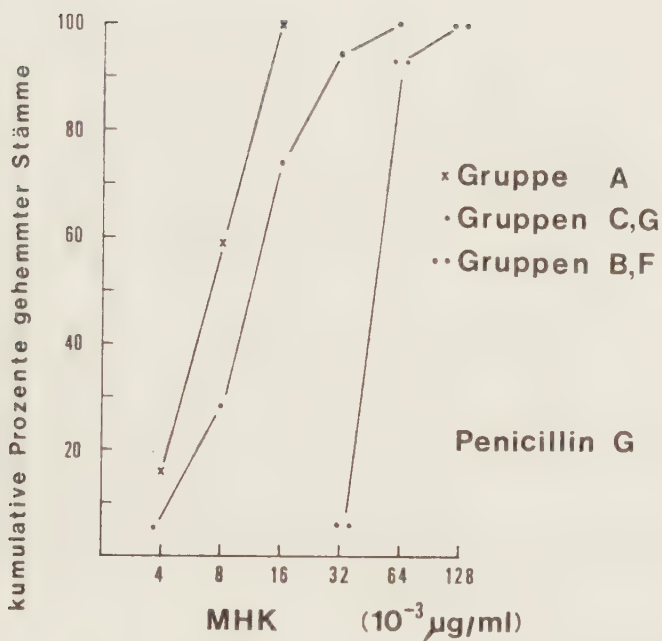


Abb. 1: Vergleich der Empfindlichkeit von β -hämolyt. Streptokokken der serol. Gruppen A, B, C, F und G gegenüber Penicillin G

3.1.2. Ampicillin

Die minimalen Hemmkonzentrationen von Ampicillin sind Tabelle 13 zu entnehmen.

Tab. 13: Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von Ampicillin bei B-hämol. Streptokokken verschiedener serol. Gruppen

serol. Gruppe	Zahl der Stämme	Ampicillin MHK (µg/ml)					
		0,512	0,256	0,128	0,064	0,032	0,016
A	100	-	-	-	-	70	30
B	5	-	1	4	-	-	-
C	17	-	-	2	8	6	1
D	1	1	-	-	-	-	-
F	10	1	5	3	1	-	-
G	22	-	1	3	3	15	-
A-G	155	2	7	12	12	91	31
B-G	55	2	7	12	12	21	1

Die niedrigste Hemmkonzentration mit 0,016 µg Ampicillin/ml wurde bei den Gruppen A und C, die höchste mit 0,512 µg/ml bei den Gruppen D und F gefunden. Die serologischen Gruppen verhielten sich gegen Ampicillin ähnlich wie gegen Penicillin G. Gruppe A war wieder am einheitlichsten und empfindlichsten (MHK $\leq$ 0,032 µg/ml), gefolgt von den Gruppen C (MHK $\leq$ 0,128 µg/ml) und G (MHK $\leq$ 0,256 µg/ml) mit größerer Variabilität der Stämme. Die Gruppen B, D und F erforderten die höchsten Konzentrationen (MHK $\leq$ 0,256 bzw. 0,512 µg/ml).

Der Unterschied in der Empfindlichkeit zwischen der Gruppe A und den Gruppen C und G (MHK $\leq$ 0,032 µg/ml) sowie zwischen den Gruppen C und G und B, D und F (MHK $\leq$ 0,064 µg/ml) war zu mehr als 99 % signifikant (Chi-Quadrat > 45 bzw. > 26).

In Abbildung 2 wird zusammenfassend die Empfindlichkeit der Gruppe A für Ampicillin mit derjenigen der Gruppen C und G und B, D und F verglichen. Durch eine Ampicillinkonzentration von 0,032 µg/ml wurden alle Stämme der Gruppe A, aber nur 56 % der Gruppen C und G und kein Stamm der Gruppen B, D und F gehemmt.

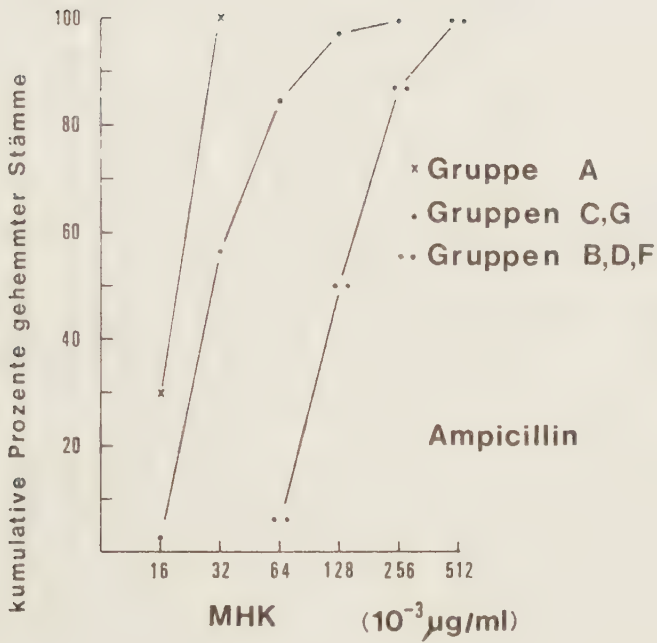


Abb. 2: Vergleich der Empfindlichkeit von β -hämol. Streptokokken der serol. Gruppen A, B, C, D, F und G gegenüber Ampicillin

Tab. 14: Verhältnis der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Ampicillin und Penicillin G bei β -hämol. Streptokokken verschiedener serol. Gruppen

serol. Gruppe	Zahl der Stämme	Verhältnis von				
		MHK Ampi.:		MHK Pen.G		
		1:1	2:1	4:1	8:1	16:1
A	100	3	51	44	2	-
B	5	-	4	1	-	-
C	17	2	7	7	1	-
F	10	-	4	6	-	-
G	22	1	8	9	3	1
A-G	154	6	74	67	6	1
B-G	54	3	23	23	4	1

Die Ampicillinkonzentrationen lagen im Vergleich zum Penicillin G meistens zwei- bis vierfach höher (s. Tabelle 14). Bei 48 % aller Stämme mußte die doppelte und bei 43 % die vierfache Gewichtsmenge an Ampicillin eingesetzt werden. Bei den restlichen Stämmen war die Hemmkonzentration gleich oder noch höher (8-16-fach). Die Gruppen A, B, C, F und G unterschieden sich dabei nicht (χ^2 -Quadrat < 1). Nur bei der Gruppe D war Ampicillin viermal wirksamer als Penicillin G.

3.1.3 Tetracyclin (Hostacyclin)

In Tabelle 15 sind die minimalen Hemmkonzentrationen von Tetracyclin aufgeführt. Die Werte lagen in einem Bereich von 0,1 bis 50 $\mu\text{g/ml}$. Die niedrigste Konzentration trat nur bei der Gruppe A, die höchste bei den Gruppen A und G auf.

Bei der Gruppe A ergab sich eine bimodale Verteilung: 84 % der Stämme besaßen Hemmwerte zwischen 0,1 und 1,6 $\mu\text{g/ml}$. Die restlichen 16 % bildeten getrennt davon mit 12,5-50 $\mu\text{g/ml}$ eine eigene Population. Demgegenüber wiesen die Gruppe C eine Streuung zwischen 0,2 und 6,25 $\mu\text{g/ml}$ und die Gruppe G sogar eine Streubreite zwischen 0,2 und 50 $\mu\text{g/ml}$ auf. Bei den Gruppen B und F ist die Zahl der Stämme für eine Aussage über ihr Verhalten zu gering.

Tab. 15: Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) von Tetracyclin bei B-hämol.Streptokokken verschiedener serol.Gruppen

serol. Gruppe	Zahl der Stämme	Tetracyclin MHK ($\mu\text{g/ml}$)									
		50	25	12,5	6,25	3,2	1,6	0,8	0,4	0,2	0,1
A	100	1	10	5	-	-	1	6	29	38	10
B	5	-	-	-	-	-	1	2	2	-	-
C	17	-	-	-	1	2	3	4	6	1	-
D	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
F	10	-	1	-	-	-	4	3	2	-	-
G	22	2	1	1	1	1	4	4	4	4	-
A-G	155	3	12	6	2	3	14	19	43	43	10
B-G	55	2	2	1	2	3	13	13	15	5	-

Ein Unterschied in der Empfindlichkeit zeigte sich lediglich zwischen der Gruppe A und den gesamten übrigen Gruppen (s.Abb.3). 83 % der Stämme der Gruppe A, aber nur 58 % der anderen Gruppen hatten Hemmkonzentrationen bis einschließlich 0,8 $\mu\text{g/ml}$ (> 99 % signifikant, da Chi-Quadrat > 10). Die Gruppen C und G und B, D und F unterschieden sich - im Gegensatz zu ihrer Empfindlichkeit gegen Penicillin G bzw. Ampicillin - nicht (Chi-Quadrat < 1).

15 % aller untersuchten β -hämolsyrierender Streptokokken waren als resistent (MHK $> 3,2 \mu\text{g/ml}$) und 11 % als mäßig empfindlich (MHK = $1,6-3,2 \mu\text{g/ml}$) gegenüber Tetracyclin anzu-
sehen, wenn man einen durchschnittlichen, nach oraler Gabe erreichbaren Serumspiegel von $1,5-4 \mu\text{g/ml}$ zugrundelegt (70). Der Anteil der resistenten Stämme der Gruppe A (16 %) unterschied sich nicht (Chi-Quadrat $< 0,1$) von dem der gesamten übrigen Gruppen B, C, D, F und G (13 %).

Auch bei den wichtigsten Untersuchungsmaterialien Sputum (18 % resistente Stämme), Rachenabstrichen (7 %) und Eiterproben (22 %) war kein statistisch auffälliger Unterschied im Vorkommen von resistenten Stämmen zu erkennen (Chi-Quadrat $< 3,2$).

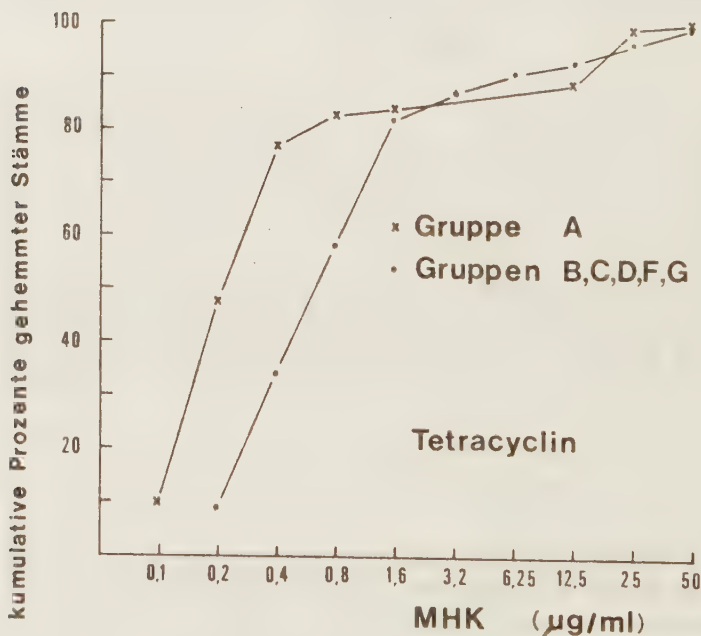


Abb. 3: Vergleich der Empfindlichkeit von β -hämol. Streptokokken der serol. Gruppen A, B, C, D, F und G gegenüber Tetracyclin

2.1. Agardiffusionstest

Tab. 16: Empfindlichkeit β -hämoly. Streptokokken verschiedener serol. Gruppen gegen einige Antibiotika im Agardiffusionstest

	serol.Gruppe/Zahl der Stämme													
Antibiotikum	A		B		C		D		F		G		A-G	
	100		5		17		1		10		2		155	
Empfindlichkeit	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Oxacillin	100		5		17		1		10		22		154	1
Cephalothin	100		5		17		1		10		22		155	
Erythromycin	100		5		17		1		10		22		155	
Oleandomycin	100		5		17		1		10		22		155	
Lincomycin	100		5		17		1		10		22		155	
Chloramphenicol	100		5		17		1		10		22		155	
Neomycin		100	5		17		1		10		22		155	

Das Verhalten der β -hämolyisierenden Streptokokken der serologischen Gruppen A, B, C, D, F und G gegenüber weiteren Antibiotika wurde im Agardiffusionstest überprüft und ist in Tab. 16 wiedergegeben. Gegen Erythromycin (8 μ g/Papierzacke), Oleandomycin (8 μ g), Lincomycin (10 μ g), Chloramphenicol (10 μ g) und Cephalothin (25 μ g) waren alle untersuchten Stämme der einzelnen Gruppen empfindlich. Oxacillin (5 μ g) zeigte sich nur bei einem Stamm der Gruppe D als wirkungslos. Gegen Neomycin (20 μ g) schließlich waren - wie zu erwarten - alle serologischen Gruppen resistent.

IV. Diskussion

=====

Von 156 Stämmen β -hämolszierender Streptokokken aus klinischem Untersuchungsmaterial entfielen bei uns etwa zwei Drittel auf die serologische Gruppe A und der Rest auf die Gruppen B, C, D, F und G. Beim Vergleich unserer wichtigsten Materialien, nämlich Rachenabstriche, Eiter- und Sputumproben, zeigte sich eine unterschiedliche Verteilung der serologischen Gruppen. In Sputumproben waren bei uns die Gruppen B, C, F und G, in guter Übereinstimmung mit den Angaben (80-85 %) anderer Autoren (2, 52, 72), mit 77 % der Stämme am stärksten vertreten. Gruppe A hingegen war mit 84 % der Stämme am häufigsten in Eiterproben zu finden und liegt damit im oberen Bereich der in der Literatur (1, 2, 4, 52, 72) erwähnten Befunde (30-90 %). Anders als bei den Sputumproben ist hier anscheinend der Anteil der Gruppe A größeren Schwankungen unterworfen. Bei den Rachenabstrichen schließlich stellte bei uns die Gruppe A 67 % der Stämme. Differenzierten wir hier die Patienten zusätzlich nach ihrem Alter, so wiesen wir bei Kindern (2 - 15 J.) in 88 % der Fälle, bei Erwachsenen aber nur in 30 % die Gruppe A nach. Gründe für das bevorzugte Auftreten der Gruppe A bei Kindern sind uns nicht bekannt. MOGABGAB (67) fand aber ebenfalls bei Kindern (66 %) im Vergleich zu Erwachsenen (30 %) mehr als doppelt so viele Stämme der Gruppe A. Einen noch höheren Anteil der Gruppe A bei Kindern als MOGABGAB (67) konnten mit 80 - 90 % der Stämme HALFON et al. (28), KAPLAN et al. (43) und QUINN u. LOWRY (77) isolieren. Die Zahl der Kinder im Patientengut beeinflusst demnach die Häufigkeit der Gruppe A bei Rachenabstrichen und erklärt z.T. die unterschiedlichen Berichte (45 - 70 %) darüber (1, 2, 4, 32, 34, 52, 72, 79). Daneben sind aber wohl noch besondere örtliche Faktoren wichtig, denn nur bei indischen Autoren (52, 53, 54) gehörten zu den Gruppen C und G jeweils mehr

als 25 % der Stämme.

Zu beachten ist, daß Kinder wegen des signifikant höheren Anteils an Stämmen der Gruppe A in Rachenabstrichen durch die Folgekrankheiten rheumatisches Fieber und Glomerulonephritis stärker gefährdet sind als Erwachsene.

Unter den klinischen Diagnosen fanden wir - wie üblich (48) - nur beim Scharlach ausschließlich die Gruppe A. Auch bei eitrigen Prozessen waren über 80 % der Stämme Streptokokken der Gruppe A. Bei Erkrankungen des HNO- (60 % Gruppe A) und des Lungenbereichs (30 % Gruppe A) traten die Gruppen B, C, F und G dagegen wie bei KAPLAN et al. (43), KOSHI (52), KOSHI et al. (53) und MOGABGAB (67) öfters auf.

Um mehr über die Bedeutung der serologischen Gruppen A, B, C, F und G aussagen zu können, überprüften wir auch ihr Auftreten bei Mischinfektionen. Die Hälfte unserer Materialien wies hier neben den β -hämolyisierenden Streptokokken weitere Mikroorganismen auf. Es ergab sich dabei kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe A und den übrigen Gruppen B, C, F und G in ihrem Vorkommen bei Einzel- und Mischinfektionen. Zu einem entsprechenden Ergebnis kam auch MOGABGAB (67), der bei Erkrankungen des Respirationstraktes das gemeinsame Auftreten der Gruppen A, B, C und G mit verschiedenen Viren und Mycoplasma pneumoniae untersuchte. Bei den Streptokokken der Gruppen B, C, F und G besteht demnach ebenso wie bei der Gruppe A die Möglichkeit, daß sie allein, ohne Begleitkeim, Infektionen verursachen. Falls sie nachgewiesen werden, sind sie deshalb als verdächtig anzusehen. Damit stimmen Berichte (1, 6, 16, 21, 38, 49, 52, 67, 86) überein, nach denen sie zwar seltener als die Gruppe A, aber wie diese immer wieder auch in Rein-

kultur bei schweren Erkrankungen, z.T. mit tödlichem Ausgang, gefunden wurden. Dazu gehörten Sepsis, infizierte Wunden, Abszesse, Pericarditis, Endocarditis, Pleuraempyem, Meningitis, Otitis media, Infektionen des Respirationstraktes, u.a. auch bei Intubation, also Diagnosen, wie sie auch bei uns vorkamen. Selbst über epidemieartig verlaufender Pharyngitis, hervorgerufen durch die Gruppen C (83) und G (31), liegen Mitteilungen vor. Hier bemerkten HILL et al. (31) bei den Patienten ähnliche Symptome wie bei Infektionen mit Streptokokken der Gruppe A; sie konnten auch einen Anstieg des Antistreptolysintiters beobachten.

Tab. 17: Zellwandbestandteile und extrazelluläre Substanzen bei den Gruppen A, B, C, D, F und G (nach HAHN et al. [27])

serol. Gruppe	Zellwand		extrazelluläre Substanzen			
	Hyaluronsäure- kapsel	M-Protein	Streptoly- sin O	Streptokinase	Hyaluroni- dase	Desoxyribo- nuklease
A	+	+	+	+	+	+
B				+	+	+
C	+	+	+	+	+	+
D					+	+
F				+		+
G		+	+	+	+	+

Diese Befunde werden verständlich durch die enge Verwandtschaft zwischen den B-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A und der Gruppen C und G (102) in bezug auf ihre Zellwandbestandteile wie Hyaluronsäurekapsel, M-Protein (Schutz vor Phagozytose) und extrazelluläre Substanzen wie Streptolysin O (O_2 -empfindliches Hämolysin), Streptokinase (indirekt fibrinolytisch), Hyaluronidase (= spreading-factor) und Desoxyribonuklease (s. Tabelle 17), die für die Pathogenität als wichtig angesehen werden (ausführliche Übersicht bei HAHN et al. [27]). Zum Teil wurden auch bei den anderen von uns beobachteten Gruppen B, D und F gleiche oder ähnliche Substanzen isoliert (27).

Bei den Mischinfektionen unterschieden sich jedoch nach unseren Untersuchungen die Gruppe A und die anderen Gruppen B, C, F und G in der Art der Begleitorganismen. *St. aureus* wurde bevorzugt zusammen mit der Gruppe A nachgewiesen. Bei den übrigen Begleitkeimen stellten wir keinen signifikanten Unterschied fest. Das Vorkommen von *St. aureus* mit der Gruppe A wurde auch von anderen Autoren in zahlreichen Fällen mitgeteilt (3, 13, 23, 35, 44, 57, 61, 64, 76, 89), mit den übrigen Gruppen jedoch nur bei einzelnen Erkrankungen (1, 6, 16, 21, 38). Ein Vergleich der verschiedenen serologischen Gruppen hinsichtlich ihrer Häufigkeit bei Mischinfektionen mit *St. aureus*, insbesondere an Hand einer größeren Zahl von Untersuchungsfällen, wurde bisher offenbar nicht vorgenommen.

Neben den serologischen Gruppen wurde von uns bei der Beschreibung der Mischinfektionen auch die Herkunft der Materialien berücksichtigt. Bei Sputumproben sahen wir wie SEMENITZ (88) *H. influenzae*, Enterobakterien und *St. aureus*

am häufigsten. Erstaunlich hoch war in unseren Proben der Anteil der Mischinfektionen mit etwa 80 % der Fälle. Von SCHARKOFF (87) wurden 47 % und von SEMENITZ (88) nur 22 % angegeben. Da wir aber ausschließlich Sputumproben mit β -hämolisierenden Streptokokken betrachteten, scheinen diese hier überwiegend in Mischinfektionen aufzutreten.

In Eiterproben wurden von uns mit etwa 40 % der Einsendungen am wenigsten Mischkulturen festgestellt. KOSHI (52) fand einen ähnlichen Anteil (47 %) und isoliert auch wie wir neben den Streptokokken vor allem *St.aureus* und Enterobakterien. Nach JOHNSTONE (39) sind *St.aureus* und Enterobakterien auch allgemein bei Wundinfektionen viel häufiger (zusammen ca. 70 % der Isolate) als β -hämolisierende Streptokokken (ca. 5 %).

Rachen- und Ohrabstriche lagen bei uns mit etwa 50 % Mischinfektionen zwischen den oben erwähnten Materialien. In Rachenabstrichen wurden wie in anderen Berichten (3, 44, 57, 64, 76, 94) vor allem *St.aureus* neben verschiedenen Enterobakterien gesehen. Zu bemerken ist hier jedoch, daß wir bei einem Drittel der mischinfizierten Halsabstriche die Begleitkeime erst in der Anreicherungskultur nachweisen konnten und somit ihre Bedeutung zweifelhaft war.

Bei den Ohrabstrichen endlich fiel uns auf, daß *D. pneumoniae* und *H.influenzae* nicht zu finden waren, obwohl gerade diese Keime nach HOWIE et al. (35) hier als die wichtigsten Erreger gelten. Dagegen kam bei uns *St.aureus*, der bereits von HOWIE et al. (35) zusammen mit Streptokokken der Gruppe A beschrieben wurde, öfters vor.

Durch starkes Wachstum der Begleitkeime, vor allem von den durch uns bei allen Materialarten isolierten Enterobak-

terien und *St.aureus* kann der Nachweis von β -hämolyisierenden Streptokokken auf Blutagar sehr erschwert werden. Im Fall des Scharlachs, bei dem wir in 60 % aller Einsendungen zusätzlich *St.aureus* neben den β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A feststellten, würde dies erklären, daß manchmal in der Literatur (69) die Existenz eines "Staphylokokkenscharlachs" angenommen wurde. Für die gezielte Suche nach β -hämolyisierenden Streptokokken ist daher bei den Nährböden die Verwendung von selektiv die Begleitflora hemmenden Mitteln wie Neomycin (5, 100) zu empfehlen.

Mischinfektionen sind auch bei der Penicillintherapie von Erkrankungen mit β -hämolyisierenden Streptokokken zu berücksichtigen. In etwa 1/5 aller unserer Materialien (= 2/5 d. mischinf.Materialien) waren nämlich neben den Streptokokken gegen Ampicillin bzw. Penicillin G-resistente Bakterien vorhanden. Davon zeigten *Ps. aeruginosa* (100 % resistent), *Klebsiella* sp. (100 % resistent) und die übrigen Enterobakterien (2/3 d. Stämme resistent) den üblichen Anteil an resistenten Keimen (24, 39, 55, 71), während er bei *St.aureus* mit nur 17 % die Hälfte der Werte anderer Autoren (39, 75) erreichte. Die Gründe hierfür dürften in besonderen Verhältnissen unseres Einzugsgebietes, ähnlich wie bei der Tetracyclinresistenz von Streptokokken (73), zu suchen sein.

Die Resistenz gegen Ampicillin bzw. Penicillin G ist bei *St.aureus*, Enterobakterien und *Ps.aeruginosa* neben anderen Faktoren wie der Permeabilität der Zellhülle oft auf Penicillinasenbildung zurückzuführen (17, 25, 33, 36, 46, 71, 90, 95). Dadurch kann verständlich werden, daß eine zu gering verabreichte Penicillinmenge bei Mischinfektionen durch Penicillinasen rasch inaktiviert wird und so keine gegen β -hämolyisierende Streptokokken therapeutisch wirksame Dosis übrig bleibt. In vitro wurde dies bei penicillinasen-

bildenden Staphylokokken in Mischkulturen mit β -hämolyzierenden Streptokokken von BERNSTEIN et al. (3) und SIMON u. SAKAI (89) und mit *Neisseria gonorrhoeae* von SANDERS et al. (80) bestätigt.

Bei Erkrankungen im Halsbereich, den häufigsten Infektionen mit β -hämolyzierenden Streptokokken, ist der Einfluß von penicillinasenbildenden Staphylokokken noch umstritten. Ein Teil der Autoren (44, 63, 76, 82, 94) sieht keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Persistenz von β -hämolyzierenden Streptokokken bei Penicillintherapie und Anwesenheit dieser gegen Penicillin G resistenten Staphylokokken. Es wurden andere Gründe angeführt wie schwankender Serumspiegel von Penicillinen mit oraler Applikationsweise, Reinfektion mit Streptokokken der Gruppe A oder auch besondere Widerstandsfähigkeit von Streptokokken der Gruppe A mit nachweisbarem M-Protein-Typ im Vergleich zu denjenigen ohne entsprechendes Typenantigen. Andere Autoren (23, 57, 64, 89) nehmen jedoch eine Störung durch die Staphylokokken an, da sie in diesen Fällen nur mit Oxacillin, Erythromycin oder einer Kombination von Penicillin G und Oxytetracyclin, nicht aber mit Penicillin G allein Streptokokken und Staphylokokken beseitigen konnten.

Bei Wundinfektionen mit β -hämolyzierenden Streptokokken (50, 51, 61, 96) und bei Otitis media, verursacht durch β -hämolyzierende Streptokokken oder *H. influenzae* (35), wird nur über einen Mißerfolg der Therapie auf Grund penicillinasenbildender Staphylokokken berichtet.

MADDOCKS u. MAY (62), die sich mit dem Versagen der Ampicillintherapie bei Infektionen des unteren Respirationstraktes mit *H. influenzae* befaßten, entdeckten auch Penicillinasen von Enterobakterien und *Ps.aeruginosa* im Sputum. Hinweise für eine entsprechende Hemmung des Penicillin G durch

Enterobakterien bei Mischinfektionen mit β -hämolysierenden Streptokokken im Halsbereich haben bis jetzt nur BERNSTEIN et al. (3) gefunden.

Die Bedeutung von Penicillinasenbildnern bei Mischinfektionen ist demnach noch nicht ausreichend geklärt. Bei der Häufigkeit der Mischinfektionen (z.B. Scharlach ca. 3/4 der Fälle) und ihrem großen Anteil an gegen Penicillin G resistenten Keimen (z.B. Scharlach ca. 2/5 der Mischinfektionen) sollte man sich nicht völlig auf die Wirkung von Penicillin G verlassen und bei einem Scheitern der Therapie an das Vorhandensein von penicillinasenbildenden Bakterien denken. Es ist dann auf andere Chemotherapeutika auszuweichen, wobei aber eine exakte bakteriologische Untersuchung mit anschließender Resistenzbestimmung unbedingt erforderlich ist.

Während wir uns bei der Begleitflora auf die Überprüfung ihrer Resistenz gegen Ampicillin beschränkten, befaßten wir uns bei den β -hämolysierenden Streptokokken eingehender mit ihrer Empfindlichkeit gegen verschiedene Antibiotika. Im Reihenverdünnungstest bestimmten wir für die aus klinischem Untersuchungsmaterial isolierten Stämme der serologischen Gruppen A, B, C, F und G die minimalen Hemmkonzentrationen von Penicillin G, Ampicillin und Tetracyclin. Beim Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren sind die oft unterschiedlichen Versuchstechniken und die dadurch bedingten Differenzen bei den Empfindlichkeitsangaben zu berücksichtigen (22, 65, 98).

Die Empfindlichkeit gegen Penicillin G wurde bisher nur bei einer großen Zahl von Stämmen der serologischen Gruppen A (19, 38, 40, 65, 66, 89, 93, 101) und B (20, 38, 40, 65) ermittelt. Den übrigen Gruppen C bzw. G (38, 40, 65) und F (38, 65) schenkte man jedoch wenig Beachtung.

Wir fanden, in guter Übereinstimmung mit anderen Autoren (19, 20, 38, 40, 65, 66, 89, 93, 101), die größte Empfindlichkeit gegen Penicillin G bei der Gruppe A, während bei den Gruppen B und F eine vier- bis achtfach höhere Konzentration erforderlich war. Die Gruppen C und G nahmen eine Mittelstellung ein. Für die nicht zur Gruppe A gehörenden β -hämolsysierenden Streptokokken sind demnach größere Hemmkonzentrationen notwendig, die aber (Ausnahme Gruppe D [99] , $> 2 \mu\text{g/ml}$) noch weit unter dem erreichbaren Serumspegel von mehr als $1 \mu\text{g/ml}$ (70) liegen.

Die Wirksamkeit von Ampicillin wurde bis jetzt selten bei β -hämolsysierenden Streptokokken der Gruppen A und B untersucht (19, 20, 38, 68). Bei den Gruppen C, F und G ist uns sogar nur eine Arbeit von JELINKOVA et al. (38) mit weniger als 20 Stämmen/Gruppe bekannt. Für die Gruppen A, B und F konnten wir die Hemmbereiche anderer Berichte bestätigen, während für die Gruppen C und G im Vergleich zu JELINKOVA et al. (38) etwa die vierfache Menge an Ampicillin einzusetzen war, um eine Hemmung zu erzielen. Auch für Ampicillin ergab sich bei uns die gleiche abgestufte Empfindlichkeit der einzelnen serologischen Gruppen wie für Penicillin G. Bei allen Gruppen waren jedoch zwei- bis vierfach höhere Konzentrationen zu verwenden. Sie unterschritten aber noch deutlich die möglichen Serumkonzentrationen von mehr als $1 \mu\text{g/ml}$ (70).

Ähnlich wie beim Penicillin G wurden auch beim Tetracyclin vor allem Stämme der Gruppen A und B und nur selten die übrigen uns interessierenden Gruppen C, F und G getestet. Überdies sind hier die Befunde verschiedener Autoren (12, 47, 73) für die Gegenüberstellung der Empfindlichkeiten der Gruppe A und der anderen Gruppen nicht auswertbar,

da lediglich mit Tetracyclin getränkte Blättchen verwendet wurden und man so nur zwischen empfindlich und resistent unterschied. Bei Reihenverdünnungstesten wurden weiterhin zum Teil nicht von allen Stufen die Zahl der gehemmten Stämme angegeben (30, 56, 80, 81).

Im folgenden beschränken wir uns daher auf Arbeiten, in denen für eine durchgehende Verdünnungsreihe Meßwerte vorliegen.

Die Stämme der Gruppe A zeigten auch bei uns das bekannte Verhalten (11, 19, 65, 66, 101), nämlich die bimodale Verteilung mit einer größeren Population im Bereich 0,1 - 1,6 $\mu\text{g/ml}$ und einer kleineren im Bereich 12,5 - 50 $\mu\text{g/ml}$. Bei der Gruppe B, für die ebenfalls eine bimodale Verteilung mitgeteilt wurde (20, 65, 92), war bei uns die Zahl der Stämme für eine Aussage zu klein. Die von der Gruppe A abweichende breite Streuung der Werte bei den Gruppen C und G, über die nur MATSEN und COGHLAN (65) berichteten, konnten wir bestätigen. Bei der Gruppe F war es uns wie MATSEN u. COGHLAN (65) noch nicht möglich, Eindeutiges über das Verhalten (bimodal oder Streuung) auszusagen. Beim Vergleich der Gruppe A mit den übrigen Gruppen B, C, F und G schließlich fiel uns die signifikant geringere Empfindlichkeit der letzteren im Bereich bis 0,8 $\mu\text{g/ml}$ auf. Für diesen Befund konnten wir der Literatur keine Hinweise entnehmen.

Bei der Beurteilung der Resistenz berücksichtigten wir den bei oraler Gabe erreichbaren durchschnittlichen Serumspiegel von etwa 1,5 - 4,0 $\mu\text{g/ml}$ (70). Danach zeigten sich bei uns keine Unterschiede zwischen der Gruppe A (16 % resistent) und den übrigen Gruppen (13 %).

Mit einer Resistenzquote von 16 % der Stämme der Gruppe A lagen wir im mittleren Bereich (15 - 25 %) der in der

Literatur angegebenen Werte (11, 56, 66, 92). Die davon stark nach unten (1 - 5 %) bzw. nach oben (60 %) abweichenden Werte von HARALAMBIE (30) und KAHLMETER u. KAMME (42) bzw. VOICULESCU et al. (101) bestätigen die bereits von EICKHOFF u. FINLAND (19), MATSEN u. COGHLAN (65) und PULVERER (73) hervorgehobenen regionalen Einflüsse auf die Resistenz gegenüber Tetracyclin.

Im Gegensatz zu ROBERTSON (81) konnten wir aber keine Anzeichen dafür finden, daß in einzelnen Untersuchungsmaterialien wie Wundabstrichen bevorzugt resistente Stämme auftreten.

Bei den weiteren Antibiotika Oxacillin, Cephalothin, Erythromycin, Oleandomycin, Lincomycin und Chloramphenicol führten wir zu einer ersten Orientierung über die Empfindlichkeit der von uns isolierten β -hämolyisierenden Streptokokken den Agardiffusionstest mit der qualitativen Unterscheidung "empfindlich" und "resistent" durch. Für diese Antibiotika liegen ebenfalls vor allem Mitteilungen über die Gruppe A vor (11, 14, 15, 19, 24, 38, 40, 41, 65, 66, 81, 89, 101).

Alle von uns untersuchten Stämme der Gruppen A, B, C, F und G waren gegen die hier getesteten Antibiotika empfindlich. Resistente Stämme, die nach Berichten anderer Autoren beim Chloramphenicol 1 - 50 % (11, 19, 22, 70, 74, 101), beim Oleandomycin etwa 10 % der Isolate der Gruppe A (11, 70) und beim Erythromycin und Lincomycin etwa 1 % der Stämme der Gruppen A, B, C und G umfassen (15), konnten wir bei unseren Testkonzentrationen nicht nachweisen. Beim Oxacillin und Cephalothin liegen in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen keine Angaben über resistente Stämme vor (19, 38, 65, 70). Gegenüber Neomycin, das zur Isolierung von β -hämolyisierenden

renden Streptokokken aus Mischkulturen verwendet wird (5, 100), waren - wie zu erwarten - alle Stämme resistent.

Über die Empfindlichkeit der β -hämolysierenden Streptokokken der Gruppen A, B, C, F und G läßt sich also sagen, daß sie weiterhin auf Penicillin G, Ampicillin, Cephalothin und Oxacillin sehr gut ansprechen. Bei den übrigen Antibiotika Tetracyclin, Chloramphenicol, Lincomycin, Erythromycin und Oleandomycin ist jedoch vor Beginn einer Therapie eine Resistenztestung zweckmäßig.

Bei unseren Untersuchungen über β -hämolysierenden Streptokokken in klinischen Materialien war, mit Ausnahme der Bestimmung der Empfindlichkeit gegen Antibiotika, die Vorgesichte der Proben von Bedeutung. Wir befassen uns daher noch abschließend mit möglichen Auswirkungen der fehlenden Standardisierung bei der Materialgewinnung auf unsere Ergebnisse und die Zusammenarbeit mit der Klinik.

Für den Nachweis der β -hämolysierenden Streptokokken war es sehr günstig, daß die Mehrzahl (ca. 80%) der Einsendungen aus Kliniken in unserer unmittelbaren Nachbarschaft kam. Die Verarbeitung erfolgt damit entweder kurze Zeit nach der Entnahme oder, nach Aufbewahrung im Kühlschrank über Nacht, spätestens am nächsten Tag. β -hämolysierende Streptokokken wurden aber von REDYS et al. (79) selbst nach 72 Stunden Lagerung im Kühlschrank ohne Schwierigkeit isoliert.

Bei Proben aus der Umgebung Münchens, die uns nach 1 - 3 Tagen auf dem Postweg erreichten (ca. 20 % der Materialien, nur Abstriche), gelang auch uns der Streptokokkennachweis ebenso gut wie bei den sofort verarbeiteten aus München: In beiden Fällen wurden die β -hämolysierenden Streptokokken bei etwa 90 % der Einsendungen ohne vorherige Anreicherungskulturen sofort gezüchtet. Dies stimmt überein

mit den Ergebnissen von BREESE (7), HOLLINGER u. LINDBERG (32) und SNAVELY u. BRAHIER (91), die ebenfalls die β -hämolyisierenden Streptokokken von Abstrichen selbst nach 3 - 5 Tagen Postversand erfolgreich isolieren konnten.

Auch war für uns allein der qualitative und nicht der quantitative Nachweis der β -hämolyisierenden Streptokokken maßgebend. Nach BREESE u. DISNEY (8), HALFON et al. (28) und KAPLAN et al. (43) kann nämlich bei zwei gleichzeitig gewonnenen Abstrichen die Zahl der gefundenen Kolonien erheblich von einander abweichen.

Wenn nur die β -hämolyisierenden Streptokokken allein betrachtet wurden, konnte die ungewisse Vorgeschichte der Proben für unsere Arbeit weitgehend vernachlässigt werden. Davon betroffen war jedoch die Begleitflora, die bei der Hälfte unserer Materialien zu finden war. Eine wesentliche Erleichterung bei der mikrobiologischen Beurteilung dieser Keime wäre ein vollständiges Ausfüllen der Begleitscheine der Proben durch die Einsender gewesen: Bei 6 % unserer Materialien war ihre Herkunft und bei 12 % die Diagnose nicht angegeben. Damit hätte sich aber entscheiden lassen, ob Keime wie vergrünende Streptokokken und *C. albicans* zur physiologischen Flora gehörten (Mund-, Hals-, Nasenbereich, Vagina) oder als verdächtig anzusehen waren (Wunden; normal sterile Räume wie Pleura, Peritoneum usw.). Außerdem wurde mangels einer Verdachtsdiagnose die gezielte Suche nach bestimmten Keimen und die Stellungnahme zu den gefundenen erschwert.

Dazu gehörte z.B. die Auswahl eines geeigneten Antibiotikums. Zur Beseitigung β -hämolyisierender Streptokokken ist Penicillin G am zweckmäßigsten und für die Patienten im allgemeinen auch ohne ernste Nebenwirkungen. Sehr viele

Begleitkeime waren aber bei uns gegen dieses Antibiotikum resistent. Müssen diese Keime erfaßt werden, vor allem bei Patienten mit geschwächter Abwehrlage (26), so sind dann andere Antibiotika - entsprechend dem Antibiogramm - angezeigt.

Wir sind uns darüber im klaren, daß unsere Untersuchungen über die Mischinfektionen mit β -hämolysierenden Streptokokken durch die nicht standardisierte Materialentnahme in der einen oder anderen Richtung beeinflußt sein können. Unser Ziel war es daher vor allem, entsprechende Anhaltspunkte über die Art und die Verteilung der Begleitkeime zu gewinnen. Gerade die überraschende Häufigkeit der Mischinfektionen zeigte aber, daß ihnen mehr Beachtung geschenkt werden sollte.

V. Zusammenfassung

=====

Von 156 Stämmen β -hämolsyrierender Streptokokken aus klinischem Untersuchungsmaterial entfielen etwa $\frac{2}{3}$ auf die Gruppe A, der Rest auf die Gruppen B, C, D, F und G. Die Gruppe A stellte bei Eiterproben mehr als 80 %, bei Rachenabstrichen etwa 70 % (Kinder 90 %, Erwachsene 30 %) und bei Sputumproben ungefähr 20 % der Stämme. Bei den Diagnosen gehörten zur Gruppe A: Scharlach 100 %, eitrige Prozesse mehr als 80 %, Erkrankungen des HNO-Bereichs weniger als 60 % und des Lungenbereichs etwa 30 % der Stämme.

Die β -hämolsyrierenden Streptokokken wurden bei annähernd 90 % der Einsendungen (kein Unterschied zwischen Proben aus München und seiner Umgebung) ohne vorherige Anreicherungskultur isoliert.

Etwa 50 % der Einsendungen mit β -hämolsyrierenden Streptokokken waren mischinfiziert. Die einzelnen serologischen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihrem Vorkommen bei Einzel- und Mischinfektionen. Als begleitende Keime wurden am häufigsten *St.aureus* (bevorzugt mit der Gruppe A), verschiedene Enterobakterien und *H. influenzae* gezüchtet. Von den wichtigsten Materialien waren Sputumproben in mehr als 80 %, Rachenabstriche und Eiterproben jedoch in weniger als 50 % der Fälle mischinfiziert. Bei 60 % aller Scharlachfälle wurde zusätzlich *St.aureus* isoliert. Bei mehr als 20 % sämtlicher Materialien waren die Begleitkeime gegen Ampicillin resistent.

Die Empfindlichkeit von 155 Stämmen verschiedener serologischer Gruppen β -hämolsyrierender Streptokokken wurde im Reihenverdünnungstest gegenüber Penicillin G, Ampicillin und Tetracyclin geprüft. Penicillin G wies gegen die Gruppen A,

B, C, F und G minimale Hemmkonzentrationen (MHK) zwischen 0,004 und 0,128 µg/ml auf. Die Empfindlichkeit nahm von der Gruppe A über die Gruppen C und G zu den Gruppen B und F hin ab. Ampicillin verhielt sich sehr ähnlich wie Penicillin G, erforderte aber 2- bis 4-mal höhere Konzentrationen. Gegenüber Penicillin G (Ausnahme Gruppe D) und Ampicillin waren alle Stämme sehr gut empfindlich (MHK weit unter dem erreichbaren Serumspiegel). Für Tetracyclin ergaben sich Werte zwischen 0,1 und 50 µg/ml; 15 % aller Stämme waren resistent (MHK > 3,2 µg/ml). Die Gruppe A war gegenüber Tetracyclin empfindlicher als die Gruppen B, C, D, F und G. Gegenüber Oxacillin, Cephalothin, Lincomycin, Erythromycin, Oleandomycin und Chloramphenicol war im Agardiffusionstest kein Stamm resistent (Ausnahme Gruppe D beim Oxacillin).

VI. Literaturverzeichnis

=====

1. ARMSTRONG, D., A. BLEVINS, D.B.LOURIA, J.S.HENKEL, M.D. MOODY and M.SUKANY: Groups B, C and G streptococcal infections in a cancer hospital. Ann. N.Y. Acad. Sci. 174 (1970) 511-522
2. ARVILOMMI, H.: Grouping of beta-haemolytic streptococci by using coagglutination, precipitation or bacitracin sensitivity. Acta path.microbiol.scand. Sect. B 84 (1976) 79-84
3. BERNSTEIN, S.H., M.STILLERMAN and J. ALLERHAND: Demonstration of penicillin inhibition by pharyngeal microflora in patients treated for streptococcal pharyngitis. J.Lab.clin.Med.63 (1964) 14-22
4. BLACK, W.A. and F.v.BUSKIRK: Gentamicin as a selective agent for the isolation of beta-haemolytic streptococci. J.clin.Path.26 (1973) 154-156
5. BLANCHETTE, L.P. and C.LAWRENCE: Group A streptococcus screening with neomycin blood agar. Amer.J.clin.Path.48 (1967) 441-448
6. BRAUNSTEIN, H., E.TUCKER and B.C.GIBSON: Infections caused by unusual beta-hemolytic streptococci. Amer.J. clin.Path. 55 (1971) 424-430
7. BREESE, B.B.: The use of cotton-tipped swabs as a simple method of transporting cultures of beta-hemolytic streptococci. Pediatrics 36 (1965) 599-603

8. BREESE, B.B. and F.A.DISNEY: The accuracy of diagnosis of beta streptococcal infections on clinical grounds. J.Pediat. 44 (1954) 670-673
9. CAVALLI-SFORZA, L.: Biometrie. Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik. 2. Aufl., Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart (1969)
10. COWAN, S.T. and K.J.STEEL: Diagnostic tables for the common medical bacteriology. J.Hyg.59 (1961) 357-372
11. CYBULSKA, J. and J.JELJASZEWICZ: Prevalence of types of streptococcus pyogenes and their susceptibility to 30 antibiotics. Chemotherapy 15 (1970) 222-233
12. DADSWELL, J.V.: Survey of the incidence of tetracycline-resistant haemolytic streptococci between 1958 and 1965. J.clin.Path. 20 (1967) 641-642
13. DAJANI, A.S., P.FERRIERI and L.W.WANNAMAKER: Natural history of impetigo. II. Etiologic agents and bacterial interactions. J.clin.Invest. 51 (1972) 2863-2871
14. DIXON, J.M.S. and A.E.LIPINSKI: Resistance of group G beta-hemolytic streptococci to lincomycin and erythromycin. Antimicrob.Agents Chemother. 1 (1972) 333-339
15. DIXON, J.M.S. and A.E.LIPINSKI: Infections with B-hemolytic streptococcus resistant to lincomycin and erythromycin and observation on zonal pattern resistance to lincomycin. J.infect.Dis. 130 (1974) 351-356

16. DUMA, R.I., A.N.WEINBERG, T.F.MEDREK and L.J.KUNZ:
Streptococcal infections. A bacteriologic and clinical
study of streptococcal bacteremia. Medicine 48 (1969)
87-127
17. DYKE, K.G.H., M.P.JEVONS and M.T.PARKER: Penicillinase
production and intrinsic resistance to penicillins in
staphylococcus aureus. Lancet 1 (1966) 835-838
18. EDWARDS, P.R. and W.H.EWING: Identification of entero-
bacteriaceae. Burgess, Minneapolis (1973)
19. EICKHOFF, T.C. and M. FINLAND: In vitro susceptibility
of group A beta-hemolytic streptococci to 18 antibio-
tics. Amer.J.med.Sci.249 (1965) 261-268
20. ECKHOFF, T.C., I.O.KLEIN, A.K.DALY, D.INGALL and M.
FINLAND: Neonatal sepsis and other infections due to
group B beta-hemolytic streptococci. New Engl.J.Med.
271 (1964) 1221-1228
21. FEINGOLD, D.S., N.L.STAGG and L.J.KUNZ: Extrarespira-
tory streptococcal infections. Importance of the various
serologic groups. New Engl.J.Med.275 (1966) 356-361
22. FINLAND, M., C.GARNER, C.WILCOX and L.D.SABATH:
Susceptibility of beta-hemolytic streptococci to 65
antibacterial agents. Antimicrob.Agents Chemother.9
(1976) 11-19
23. FRANK, P.F. and L.F.MILLER: Antagonistic effect of a
penicillinase-producing staphylococcus on penicillin
therapy of a streptococcal throat infection. Amer.J.
med.Sci.243 (1962) 582-585

24. FRITSCHKE, D. und A. SCHULZ-STÜBNER: Die derzeitige Resistenzsituation gegenüber Antibiotika und Chemotherapeutika und deren Entwicklungstendenzen. Dtsch. med.Wschr.97 (1972) 1963-1968
25. GARBER, N. and J.FRIEDMAN: β -lactamase and the resistance of pseudomonas aeruginosa to various penicillins and cephalosporins. J.gen.Microbiol.64 (1970) 343-352
26. GSELL, O.: Neue Infektionen durch Bakterien mit niedriger Pathogenität. Gramnegative Bakteriämien, Sepsis durch Bacillus subtilis und durch Spirillen bei Chemo- und Immuntherapie. Dtsch.med.Wschr.97 (1972) 315-321
27. HAHN, G., W. HEESCHEN und A. TOLLE: Streptococcus. Eine Studie zur Struktur, Biochemie, Kultur und Klassifizierung. Kieler Milchw.Forschungsber. 22 (1970) 333-546
28. HALFON, S.T., A.M.DAVIES, O.KAPLAN, E.LAZAROV and S.BERGNER-RABINOWITZ: Primary prevention of rheumatic fever in Jerusalem schoolchildren. 2.Identification of β -hemolytic streptococci. Israel.J.med.Sci. 4 (1968) 809-814
29. HALLMANN, L. und F.BURKHARDT: Klinische Mikrobiologie. Ausgewählte Untersuchungsmethoden für das bakteriologische, serologische, virologische und parasitologische Laboratorium. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)
30. HARALAMBIE, E.: Tetracyclin-Resistenz β -hämolysierender Streptokokken. Ärztl.Lab.16 (1970) 109-112

31. HILL, H.R., G.G.CALDWELL, E.WILSON, D.HAGER and R.A.ZIMMERMAN: Epidemic of pharyngitis due to streptococci of Lancefield group G. Lancet 2 (1969) 371-374
32. HOLLINGER, N.F. and B.H.LINDBERG: Delayed recovery of streptococci from throat swabs. Amer.J.public Health 48 (1958) 1162-1169
33. HOLT, R.J. and G.T.STEWART: Production of amidase and β -lactamase by bacteria. J.gen.Microbiol. 36 (1964) 203-213
34. HOSTY, T.S., M.B.JOHNSON, M.A.FREEAR, R.E.GADDY and F.R.HUNTER: Evaluation of the efficiency of four different swabs in the recovery of group A streptococci. Health Lab.Science 1 (1964) 163-169
35. HOWIE, V.M., J.H.PLOUSSARD and J.SLOYER: Comparison of ampicillin and amoxicillin in the treatment of otitis media in children. J.infect.Dis.129, Suppl. (1974) 181-184
36. JACK, G.W. and M.H.RICHMOND: A comparative study of eight distinct β -lactamases synthesized by gram-negative bacteria. J.gen.Microbiol.61 (1970) 43-61
37. JAWETZ, E., J.L.MELNICK und E.A.ADELBERG: Medizinische Mikrobiologie. 3. Aufl., Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1973)
38. JELINKOVA, J., M.NEUBAUER and J. DUBEN: Group B streptococci in human pathology. Zbl.Bakt., I.Abt. Orig.214 (1970) 450-457

39. JOHNSTONE, F.R.C.: Infection on a surgical service. Present incidence compared with that of 1957. Amer. J.Surg.120 (1970) 192-197
40. JONES, W.F., H.A.FELDMAN and M.FINLAND: Susceptibility of hemolytic streptococci, other than those of group D, to eleven antibiotics in vitro. Amer.J.clin.Path.27 (1957) 159-169
41. JONES, W.F. and M.FINLAND: Susceptibility of enterococci and of hemolytic streptococci of groups A, B, C and G to five new antibiotics in vitro. Amer.J.clin.Path.27 (1957) 528-533
42. KAHLMEYER, G. and C.KAMME: Tetracycline-resistant group A streptococci and pneumococci. Scand.J.infect.Dis. 4 (1972) 193-196
43. KAPLAN, E.L., F.H.TOP, B.A.DUDDING and L.W.WANNAMAKER: Diagnosis of streptococcal pharyngitis: Differentiation of active infection from the carrier state in the symptomatic child. J.infect.Dis.123 (1971) 490-501
44. KAPLAN, J.M., G.H.McCRACKEN and M.C.CULBERTSON: Penicillin and erythromycin concentrations in tonsils. Relevance to treatment failures in streptococcal pharyngitis. Amer.J.Dis.Child.127 (1974) 206-211
45. KARCHMER, A.W., R.C.MOELLERING and B.K.WATSON: Susceptibility of various serogroups of streptococci to clindamycin and lincomycin. Antimicrob.Agents Chemo-ther. 7 (1975) 164-167

46. KNOX, R. and J.T.SMITH: The nature of penicillin resistance in staphylococci. Lancet 2 (1961) 520-522
47. KÖHLER, W.: Zur Tetracyclinempfindlichkeit des Streptococcus pyogenes. Zbl.Bakt., I.Abt.Orig.197 (1965) 461-467
48. KÖHLER, W.: Antwort auf die Leserfrage: Können B-hämolisierende Streptokokken anderer als der Gruppe A Exantheme hervorrufen? Dtsch.med.Wschr.93 (1968) 2029
49. KOEPKE, J.A.: Meningitis due to streptococcus anginosus (Lancefield group F). J.Amer.med.Ass.193 (1965) 739-740
50. KÖRLOF, B.: Penicillinase-producing aureus staphylococci in a department for burns and their importance in mixed infections. Acta path.microbiol.scand. 35 (1954) 402-406
51. KOHN, J., J.H.HEWITT and C.A.M.FRASER: Group A streptococci resistant to lincomycin. Brit.med.J.1 (1968) 703
52. KOSHI, G.: Serologic groups of hemolytic streptococci in human infections. Indian J.med.Res.59 (1971) 394-400
53. KOSHI, G., M.JADHAV and R.M.MYERS: Streptococcal pharyngitis in children. Indian J.med.Res.58 (1970) 161-167

54. KOSHI, G. and K.C.MAMMEN: Hemolytic streptococci and immune response in children with rheumatic fever. Indian J.med.Res.57 (1969) 1347-1360
55. KRCMERY, V. and J.GRUNT: Nation-wide survey of antibiotic resistance by means of a computer. Bacterial strains from the urine, stool and upper respiratory tract. Zbl.Bakt.Hyg., I.Abt. Orig. A 233 (1975) 99-105
56. KUCHARIC, H.A., C.E.ROBERTS and W.M.M.KIRBY: Tetra-cycline resistance of group A beta-hemolytic streptococci. J.Amer.med.Ass. 174 (1960) 1779-1782
57. KUNDSIN, R.B. and J.M.MILLER: Significance of the staphylococcus aureus carrier state in the treatment of disease due to group A streptococci. New Engl. J.Med.271 (1964) 1395-1397
58. LANCEFIELD, R.C.: A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. J.exp.Med.57 (1933) 571-595
59. LANCEFIELD, R.C.: A microprecipitin-technic for classifying hemolytic streptococci and improved methods for producing antisera. Proc.Soc.exp.Biol. Med. 38 (1938) 473-478
60. LOWBURY, E.J.L. and A.KIDSON: Group A streptococci resistant to lincomycin. Brit.med.J. 2 (1968) 490-491
61. LOWBURY, E.J.L., H.A.LILLY, R.W.S.MILLER, J.S.CASON and D.M.JACKSON: Treatment of infected burns with methicillin. Lancet 1 (1961) 1318-1321

62. MADDOCKS, J.L. and J.R.MAY: "Indirect pathogenicity" of penicillinase-producing enterobacteria in chronic bronchial infections. *Lancet* 1 (1969) 793-795
63. MARKOWITZ, M., I.KRAMER, E.GOLDSTEIN, A.PERLMAN, D. KLEIN, R.KRAMER and M.L.BLUE: Persistence of group A streptococci as related to penicillinase-producing staphylococci: Comparison of penicillin V potassium and sodium nafcillin. *J.Pediat.* 71 (1967) 132-137
64. MASSEL, B.F., J.G.MICHAEL, T.MICHAEL and J.AMEZCUA: Temporary suppression of penicillinase-producing staphylococci in the throat flora by oxytetracycline. *Amer.J.med.Sci.* 252 (1966) 314-322
65. MATSEN, J.M. and C.R.COGLAN: Antibiotic-testing and susceptibility patterns of streptococci, in: *Streptococci and streptococcal diseases*. WANNAMAKER, L.W. and J.M.MATSEN (eds.). Academic Press Inc., New York-London (1972)
66. McCORMACK, R.C., D. KAYE and E.W.HOOK: Resistance of group A streptococci to tetracycline. *New Engl.J.Med.* 267 (1962) 323-326
67. MOGABGAB, W.J.: Beta-hemolytic streptococcal and concurrent infections in adults and children with respiratory disease, 1958 to 1969. *Amer.Rev.resp.Dis.* 102 (1970) 23-34
68. NAUMANN, P.: Ampicillin. 6-[D-(-)- α -amino- α -phenylacetamido]-penicillansäure. *Antibakterielle Aktivität und Wirkstoffkonzentration in vivo*. *Arzneim.-Forschung* 12 (1962) 984-992

69. OCKLITZ, H.W. und H.PADELT: Scharlach im Kindesalter-1969. Zbl.Bakt., I.Abt.Orig.214 (1970) 428-439
70. OTTEN, H., M.PLEMPER und W. SIEGENTHALER: Antibiotika-Fibel. Antibiotika und Chemotherapeutika. Therapie mikrobieller Infektionen. Begründet von A.W.WALTER und L.HEILMEYER. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1975)
71. PERCIVAL, A., W.BRUMFITT and J. De LOUVOIS: The role of penicillinase in determining natural and acquired resistance of gram-negative bacteria to penicillins. J.gen.Microbiol.32 (1963) 77-89
72. POLLOCK, H.M. and B.J.DAHLGREN: Distribution of streptococcal groups in clinical specimens with evaluation of bacitracin screening. Appl.Microbiol.27 (1974)141-143
73. PULVERER, G.: Tetracyclin-Resistenz bei β -hämolyisierenden Streptokokken und bei Pneumokokken. Dtsch.med. Wschr.92 (1967) 1608-1612
74. PULVERER, G.: Chloramphenicol-Resistenz bei β -hämolyisierenden Streptokokken. Dtsch.med.Wschr.93 (1968) 2061-2062
75. PULVERER, G.: Zur derzeitigen medizinischen Bedeutung und Antibiotikaresistenz von Staphylokokken. Dtsch.med. Wschr.97 (1972) 252-254
76. QUIE, P.G., H.C.PIERCE and L.W.WANNAMAKER: Influence of penicillinase-producing staphylococci on the era-

- dication of group A streptococci from the upper respiratory tract by penicillin treatment. Pediatrics 37 (1966) 467-476
77. QUINN, R.W. and P.N.LOWRY: The anatomical area of involvement in streptococcal infections and the carrier state. Yale J.Biol.Med. 43 (1970) 1-10
78. RANTZ, L.A. and E.RANDALL: Use of autoclaved extracts of haemolytic streptococci for serological grouping. Stanf.med.Bull. 13 (1955) 290-291
79. REDYS, J.J., E.W.HIBBARD and E.K.BORMAN: Improved dry-swab transportation for streptococcal specimens. Public Health Rep. 83 (1968) 143-149
80. ROBERTSON, M.H.: Beta-heamolytic streptococci in South-West Essex with particular reference to tetracycline resistance. Brit.med.J. 2 (1965) 569-571
81. ROBERTSON, M.H.: Tetracycline-resistant streptococci in South-West Essex: A continuing survey. Brit.med.J. 3 (1968) 349-350
82. ROSENSTEIN, B.J., M.MARKOWITZ, E.GOLDSTEIN, I.KRAMER, B. O'MANSKEY, H.SEIDEL, A.SIGLER and A.TRAMER: Factors involved in treatment failures following oral penicillin therapy of streptococcal pharyngitis. J.Pediat.73 (1968) 513-520
83. SAKANO, S.: Epidemiological study on beta-hemolytic streptococcal infections in Yamagata prefecture. Tohoku J.exp.Med.103 (1971) 167-183

84. SANDERS, A.C., M.J.PECZAR and A.F.HOEFLING: Interaction of staphylococcus and neisseria gonorrhoeae in "penicillin resistant" gonorrhea. Antibiot.Chemother.12 (1962) 10-16
85. SANDERS, E., M.T.FOSTER and D.SCOTT: Group A beta-hemolytic streptococci resistant to erythromycin and lincomycin. New Engl.J.Med.278 (1968) 538-540
86. SANDERS, V.: Bacterial endocarditis due to a group C beta-hemolytic streptococcus. Ann.intern.Med.58 (1963) 858-861
87. SCHARKOFF, T.: Zum klinischen Wert der bakteriologischen Sputumuntersuchungen bei nichttuberkulösen Lungen- und Bronchialerkrankungen. Z.Erkr.Atmungsorg.131 (1970) 401-409
88. SEMENITZ, E.: Die bakteriologische Untersuchung des Sputums. Wien.med.Wschr.83 (1971) 400-406
89. SIMON, H.J. and W.SAKAI: Staphylococcal antagonism to penicillin G therapy of hemolytic streptococcal pharyngeal infection. Effect of oxacillin. Pediatrics 31 (1963) 463-469
90. SLOCOMBE, B. and R.SUTHERLAND: B-lactamase activity and resistance to ampicillin, carbenicillin and cephaloridine of klebsiella, enterobacter and citrobacter. Antimicrob.Agents Chemother. (1969) 78-85
91. SNAVELY, J.G. and J. BRAHIER: The viability of streptococci under field screening conditions. Amer.J.clin.Path.33 (1960) 511-515

92. STEIGBIGEL, N.H., C.W.REED and M.FINLAND: Susceptibility of common pathogenic bacteria to seven tetracycline antibiotics in vitro. *Amer.J.med.Sci.*255 (1968) 179-195
93. STILLERMAN, M.: Comparison of cephaloglycin and penicillin in streptococcal pharyngitis. *Clin.Pharmacol. Ther.*11 (1970) 205-213
94. STILLERMAN, M., H.D.ISENBERG and R.R.FACKLAM: Treatment of pharyngitis associated with group A streptococcus: Comparison of amoxicillin and potassium phenoxymethyl penicillin. *J.infect.Dis.*129, Suppl.(1974) 169-177
95. SUTHERLAND, R.: The nature of the insensitivity of gram-negative bacteria towards penicillins. *J.gen.Microbiol.* 34 (1964) 85-98
96. TACKING, R.: Effect of penicillinase-producing bacteria on treatment of mixed infections in rabbits with penicillin. *Acta path.microbiol.scand.*32 (1953) 375-382
97. TARANTA, A. and M.D.MOODY: Diagnosis of streptococcal pharyngitis and rheumatic fever. *Pediat.Clin.N.Amer.*18 (1971) 125-143
98. TILTON, R.C., L.LIEBERMAN and E.H.GERLACH: Microdilution antibiotic susceptibility test: Examination of certain variables. *Appl.Microbiol.*26 (1973) 658-665
99. TOALA, F., A.McDONALD, C.WILCOX and M.FINLAND: Susceptibility of group D streptococcus (enterococcus) to 21 antibiotics in vitro, with special reference to species differences. *Amer.J.med.Sci.*258 (1969) 416-430

100. VINCENT, W.F., W.E.GIBBONS and H.A.GAAFAR: Selective medium for the isolation of streptococci from clinical specimens. Appl.Microbiol.22 (1971) 942-943
101. VOICULESCU, M., M.GOLAESCU, V.CARUNTUN, A.VALERIU, D.STATE, M.ANGELESU, F.MIHALCU und L.BORSAI: Empfindlichkeit B-hämolysierender Streptokokken, Gruppe A, die aus Streptokokkeninfektionen isoliert wurden, auf verschiedene Antibiotika und Sulfonamide. Schweiz.med.Wsch. 97 (1967) 381-387
102. WANNAMAKER, L.W.: Group A streptococcus. Zbl.Bakt., I.Abt.Orig.214 (1970) 293-297
103. WORT, A.I.: Observations on group-F streptococci from human sources. J.med.Microbiol.8 (1975) 455-457

Herrn Professor Dr. H. Metz danke ich für die Themenstellung und die stets wohlwollende Förderung.

Herrn Professor Dr. Dr. H. Eyer danke ich für sein entgegenkommendes Interesse an der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 27.9.1944 wurde ich als Sohn des Dipl.-Ing. Helmut Hladny und seiner Frau Maria, geb. Heinzel, in Traunstein geboren.

1963 legte ich am Klenze-Gymnasium in München die Reifeprüfung ab, studierte anschließend an der Universität München und an der TU München Biologie und beendete 1969 die Diplom-Hauptprüfung.

Von 1969 bis 1971 fertigte ich am Botanischen Institut der Universität München eine Doktorarbeit über die Zellwandzusammensetzung von Bakterien an.

Von Dezember 1971 bis Oktober 1972 war ich Verwalter der Dienstgeschäfte eines wiss. Assistenten am Institut für Organische Chemie und Biochemie der TU München.

Mit dem WS 1972/73 begann ich an der Universität München das Studium der Humanmedizin. Im WS 1973/74 legte ich die ärztliche Vorprüfung, im WS 1974/75 den ersten, im WS 1976/77 den zweiten und im WS 1977/78 den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab.

